Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine

Untersuchung der Verteilung der arteriellen und portalvenösen Leberdurchblutung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ingo Carl
aus Gomadingen

1987

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine

Untersuchung der Verteilung der arteriellen und portalvenösen Leberdurchblutung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ingo Carl
aus Gomadingen

1987

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. Dr. W. Müller-Schauenburg
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. E.-H. Egberts
3. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Kallee

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	3
1.1	Einleitung	3
1.2	Fragestellung	7
2	Material und Methoden	9
2.1	Patientengut	9
2.2	Ablauf der Untersuchung	12
2.3	Die Standard-Auswertung der Leberfunktions-Studie	13
2.3.1	Variation der Aorten-ROI	16
2.3.2	Variation der Leber-ROI	16
2.4	Überprüfung der festen Integrationszeiten durch eine zusätzliche Kreislaufanalyse	17
2.4.1	Bolus-Kontrolle	17
2.4.2	Die Rechts-Herzkurve	17
2.4.3	Die Links-Herzkurve	19
2.4.4	Die Milzkurve	20
2.4.5	Gesamte Kreislaufzeit	21
2.4.6	Das kreislauforientierte Verfahren zur Festlegung der Integrationsgrenzen	21
2.5	Zusätzliche Verfahren zur Bestimmung des APVV als Kontrolle der Standard-Methode	24
2.5.1	Methode nach Fajman	24
2.5.2	Steigungsmethode nach Boyd (modifiziert)	25
2.6	Vergleich der Leber-, Nieren- und Milz-Aktivität in der Einflutungsphase	25
2.7	Funktionelle Bilder	26
2.8	Analyse der Milzkurve	28
2.9	Vergleich mit Angio-CT-Untersuchungen	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Variation der Aorten-ROI	30
3.2	Variation der Leber-ROI	31
3.3	Kreislaufanalyse	33
3.3.1	Bolusqualität	33
3.3.2	Analyse der Rechts-Herzkurve	34
3.3.3	Analyse der Links-Herzkurve	34

3.3.3.1	Kreislaufzeit	34
3.3.3.2	Rezirkulationszeit	36
3.3.4	Die Milzkurve bei der kreislauforientierten Auswertung	37
3.4	Der Vergleich von Kreislauf- und Standard-Methode	38
3.4.1	Zeitgrenzen	38
3.4.2	Ergebnisse der APVV-Berechnung	39
3.5	Ergebnisse der Vergleichsverfahren	45
3.5.1	Integration nach Fajman	45
3.5.2	Steigungsmethode nach Boyd (modifiziert)	45
3.6	Vergleich der Aktivität von Leber, Niere und Milz während der Einflutungsphase	46
3.7	Funktionelle Bilder	49
3.8	Analyse der Milzkurve	52
3.9	Der Vergleich zwischen nuklearmedizinischer Auswertung und Angio-CT bei Patienten mit Leberzirrhose	56
4	Diskussion	58
5	Zusammenfassung	82
	Anhang	84
	Literatur	88

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Seit Bradley et al. 1945 die Leberdurchblutung mittels der Bromsulphthalein-Clearance-Methode bestimmten, sind verschiedene Verfahren zur Leberdurchblutungsmessung entwickelt worden. Sie lassen sich in drei Hauptgruppen einteilen (vgl. Bradley 1974, Neumayr u. Peschl 1979, Wolf 1979, Gerok 1984):

1) Clearance-Methoden, bei denen eine Substanz möglichst vollständig durch die Leber eliminiert wird. Als Substanzen kommen Bromsulphthalein, Indocyaningrün, Galaktose 131-Jod-Bengalrosa, 198-Gold- und 99m-Technetium-Schwefel-Kolloid und 133-Xenon in Betracht.

2) Indikator-Verdünnungsverfahren mit 131-Jod-Albumin und mit 51-Chrom-markierten Erythrozyten.

3) Verschiedene physikalische Techniken: Elektromagnetische Flowmessung und Messung des Wärmetransports. Als radiologische Verfahren sind die Splenoportographie und perkutane transhepatische Portographie mit qualitativer und quantitativer Analyse des Blutflusses in Leberparenchym und großen Gefäßen (Angiocinedensitometrie) zu erwähnen.

Diese Verfahren messen die gesamte Leberdurchblutung und können nicht zwischen dem arteriellen und portalvenösen Anteil der Leberblutversorgung unterscheiden. Die gesunde Leber erhält ihr Blut zu einem Drittel über die Arteria hepatica und zu zwei Dritteln über die Pfortader (Bauereisen 1971, Biersack 1980-b). Dieses Verhältnis ist die Grundlage des nuklearmedizinischen Ansatzes zur Untersuchung eines zirrhosetypischen Durchblutungsverhältnisses.

Die Leber verfügt über eine ausgeprägte Autoregulation ihrer Durchblutung mit dem Ziel, den sinusoidalen Druck konstant zu halten. Wird der portalvenöse Einstrom im Experiment durch eine Ligatur verringert, so läßt der Tonus der Gefäßwandmuskulatur der Arteria hepatica nach. Die daraus resultierende Erhöhung des arteriellen Blutstroms kompensiert den durch die geringe Pfortaderperfusion hervorgerufenen Druckabfall in den Sinus. Dieses Zusammenspiel wird "veno-vasomotorische Reaktion" genannt (Bradley 1962, Biersack et al. 1977, Neumayr 1980, Rappaport 1980). Neben der aktiven Gefäßreaktion der Arteria hepatica wird ein durch den geringen Sinusdruck erhöhter, druckpassiver arterieller Einstrom diskutiert (Restropo u. Warren 1962).

Im Zuge der Entwicklung der Leberzirrhose kommt es zur bindegeweblichen Umwandlung des Organs, die verschiedene Formen annehmen kann (Dörr 1979, Conn 1982, Gerok 1984). Dabei erhöht sich der Strömungswiderstand auf seiten der Pfortader, was zu der Ausbildung einer portalen Hypertension führt (Zöckler 1975, Sherlock 1981).

Bei einer solchen Änderung des venösen Einstroms via Pfortader kommt es durch die oben erwähnten Kompensationsmechanismen zu einer reziproken Erhöhung des arteriellen Blutstroms. Die Kompensation reicht jedoch nicht aus, die gesamte ursprüngliche Organdurchblutung aufrechtzuerhalten, so daß insgesamt eine geringere Perfusion der gesamten Leber resultiert (Bradley et al. 1952). Durch diesen Autoregulationsmechanismus ändert sich das arteriell-portal-venöse Verhältnis (APVV) der Leberdurchblutung, welches nuklear-medizinisch bestimmt werden kann.

Normalerweise beträgt es etwa 30% zu 70% (arteriell zu portalvenös) (Biersack et al. 1977). Mit der Entwicklung der Leberzirrhose erhöhen sich die arteriellen Anteile kompensatorisch auf Werte von 80% bis hin zu 100% bei rein arterieller Durchblutung der Leber (Piroth et al. 1979, Biersack 1980-a). In extremen Fällen kann sich der Blutfluß in der Pfortader umkehren, so daß arterielles Blut von der Leber in die Pfortader einströmt (Warren et al. 1963).

Der Grad der arteriellen Durchblutungszunahme korreliert mit dem Ausmaß der Zirrhose und der daraus resultierenden Erhöhung des portalvenösen Einstromwiderstandes. So läßt sich anhand der veränderten Leberhämodynamik eine Aussage über den Grad einer Zirrhose machen. Die Erfassung der hämodynamischen Auswirkungen einer Zirrhose ist besonders wichtig bei der Frage der Indikation zu einer Shunt-Operation bei portaler Hypertension und beim postoperativen Verlauf nach Lebertransplantationen. Nach Warren et al. (1963,1967) sowie Biersack (1981) wird nur dann mit einer guten Aussicht auf Erhaltung der Leber ein portocavaler oder splenorenaler Shunt angelegt, wenn noch ein guter portalvenöser Anteil der Leberdurchblutung vorhanden ist.

Bei einer Lebertransplantation gibt die Änderung des APVV nach Creutzig et al. (1980) einen frühen Hinweis auf eine beginnende Abstoßungsreaktion.

Zur Bestimmung des APVV kommen verschiedene Verfahren zum Einsatz:

1) Invasive Methoden:
   Elektromagnetische Flowmessung; Wärmekonvektionsmessung (Neumayr und Peschl 1979).
2) Radiologische Verfahren:
   Splenoportographie (Warren et al. 1968); Angio-CT-Untersuchungen (Köster et al. 1984) und digitale Substraktionsangiographie (Lackner et al. 1983).
3) Nuklearmedizinische Methoden:
   Verschiedene Ansätze bei der Einteilung der Leberkurve während der Einflutungsphase in einen arteriellen und einen portalvenösen Anteil und die Bestimmung des Verhältnisses beider zueinander.

Die nuklearmedizinische Erfassung des arteriell-portalvenösen Anteils der Leberdurchblutung fußt auf Beobachtungen von Ueda (1962): Nach einer Bolus-Injektion von 198-Goldkolloid kommt es zu einem 2-gipfligen Aktivitätsverlauf über der Leber. Die Gipfel entsprechen den arteriellen und portalvenösen Phasen der Leberdurchblutung. Biersack bestimmte davon ausgehend das APVV mittels Integration der arteriellen und portalvenösen Anteile der Leberkurve, die bei einer

UNIV. LEIPZIG

Untersuchung mit 99m-Technetiumpertechnetat gewonnen wurde (Biersack et al. 1977). Das Durchblutungsverhältnis berechnete sich aus dem Verhältnis der Integrale (siehe Abb. 1).

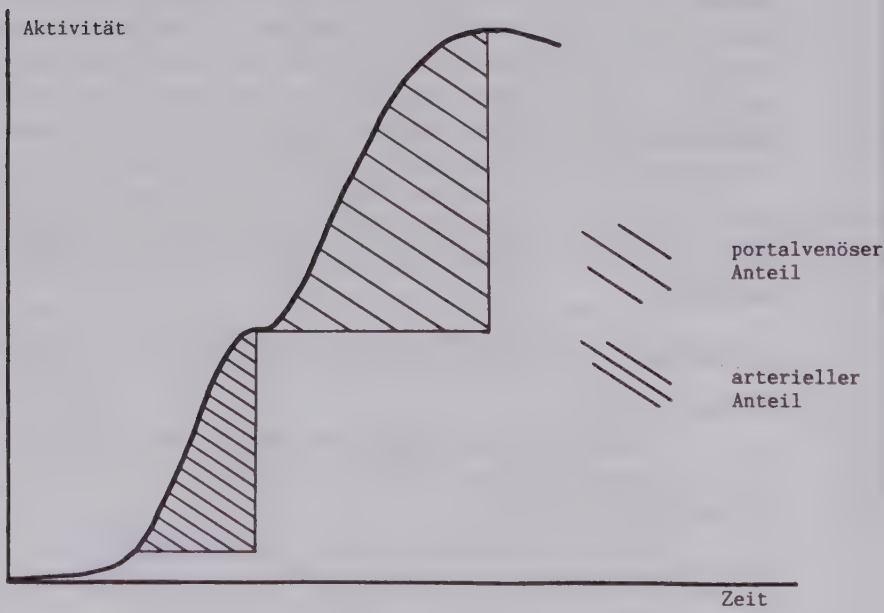


Abb. 1 Leberkurvenverlauf nach Ueda. Die beiden Kurvengipfel entsprechen den Endpunkten der arteriellen und portalvenösen Phasen der Leberdurchblutung.

Die Zugehörigkeit der Kurventeile zu den jeweiligen Phasen bewiesen Biersack et al. (1979) durch experimentelle Ligatur sowohl der Arteria hepatica als auch der Pfortader beim Hund. Danach kann von einer zeitlichen Aufteilung des Bolusverlaufes ausgegangen werden, bei der dieser zunächst via Arteria hepatica die Leber durchströmt, um dann nach Durchlaufen des Splanchnicus-Gebietes über die Pfortader einzutreffen. Die beiden Phasen laufen direkt hinteinander ab.

Für die Berechnung des arteriell-portalvenösen Durchblutungsverhältnisses (APVV) werden - auf der Einteilung der Leberkurve in die zwei Phasen aufbauend - vier unterschiedliche Verfahren angewendet:

Flächenverfahren

Die Kurventeile unter den beiden Phasen der Leberkurve werden integriert. Die Amplitude am Ende der arteriellen Phase ist der Untergrund, der von der portalvenösen Phase abgezogen wird. Das APVV ist dann der Quotient der beiden Flächenintegrale.

Amplitudenverfahren

Einteilung der beiden Durchblutungsphasen wie bei dem Flächenverfahren, Berechnung des APVV durch das Verhältnis der Amplituden am Ende der jeweiligen Phasenzeiten.

Steigungsmethode

Berechnung der Steigungen des arteriellen und portalvenösen Teils der Leberkurve. Das Verhältnis der beiden Steigungen ergibt das APVV.

Anpassungsverfahren

Die Milzkurve wird,beginnend mit dem Zeitpunkt des arteriellen Einstromes,an die Leberkurve angepaßt und entspricht damit in ihrem weiteren Verlauf dem arteriellen Anteil der Leberdurchblutung. Am Ende des Durchgangs des portalvenösen Bolus wird das APVV als Quotient der Amplituden der Milzkurve (arterieller Anteil) und der Leberkurve (portalvenöser und arterieller Anteil) ausgedrückt.

Eine tabellarische Übersicht der verschiedenen nuklearmedizinischen Verfahren findet sich im Anhang.

1.2 Fragestellung

In der nuklearmedizinischen Abteilung des Stahleninstitutes Universität Tübingen (Ärztlicher Direktor Prof.Dr. U. Feine) wird seit 1977 eine Bestimmung des arteriell-portalvenösen Durchblutungsverhältnisses (APVV) der Leber durchgeführt. Dies geschieht im Rahmen einer Leberfunktionsanalyse mit 99m-Technetium HIDA (HIDA: Hepatobida = N-(2,6-Diäthylphenylcarbamoylmethyl)-iminodiessigsäure). Da der von Ueda und Biersack beschriebene 2-gipflige Kurvenverlauf für TcO_4 bei der Verwendung von 99m-Technetium-HIDA nicht in dieser Form vorkommt, konnte die Einteilung

der Leberkurve in eine arterielle und portalvenöse Phase nicht allein durch die Markierung an der Funktionskurve erfolgen. Seit 1980 verwendet man feste Zeitgrenzen für die arterielle und portalvenöse Phase der Leberkurve, die sich am Maximum der Aortenkurve orientieren, und berechnet dann das APVV anhand der Flächenmethode.

Bei dieser Form der Durchblutungsanalyse wurden immer wieder Ergebnisse bestimmt, die nicht mit der klinischen Diagnose übereinstimmten. Daraus erwuchs die Frage nach der Zuverlässigkeit der Methode und nach den Ursachen der fehlerhaften Ergebnisse.

In dieser Arbeit sollen zunächst die Faktoren, die die Auswertung nach der Standardmethode beeinflussen, untersucht werden. Es sind dies die Bolus-Qualität, die Lage von Aorten- und Leber-ROI* sowie die Parameter, die den Zustand des Kreislaufs beschreiben. Die Gültigkeit der festen Integrationsgrenzen soll anhand von variablen, sich von der jeweiligen Kreislaufsituation ableitenden Zeitgrenzen überprüft werden.

Zur weiteren Sicherung des Ergebnisses der Durchblutungsanalyse soll die Steigungsmethode nach Boyd et al. (1978) herangezogen werden.

Die stärkere Arterialisierung der Leber bei der Leberzirrhose zeigt sich an der stärkeren Parenchymdarstellung während der Einflutungsphase. Diese Beobachtung soll anhand von Quotienten aus der Aktivität über Leber und Niere sowie Leber und Milz zum Zeitpunkt des Maximums der Aortenkurve quantifiziert werden.

Ein weiterer Versuch, das Verhältnis der arteriellen Leberdurchblutung in Relation zu der Niere und in ihrer Verteilung innerhalb der Leber zu untersuchen, war die Erstellung von bestimmten funktionellen Bildern (sogenannte Trendbilder) für den Zeitraum der arteriellen und portalvenösen Durchblutung.

* ROI ist die Abkürzung für regions of interest. Damit lassen sich Bildbereiche markieren, deren Aktivität der Rechner als Zeit/Aktiviätskurve darstellt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Insgesamt wurden 80 Patienten im Alter von 2 bis 78 Jahren untersucht, bei denen in der Zeit von 1982 bis 1984 eine Leberfunktionsstudie durchgeführt wurde. Die Einteilung in die Gruppen Gesund / Zirrhose / Zirrhose mit portaler Hypertension wurde nach den von Pugh et al. (1973) erstellten Richtlinien und nach den klinischen Befunden vorgenommen (siehe Abb. 2).

Klassifizierung von Leber-Zirrhose und portaler Hypertension

r.: Kart.Nr:

ame: Vorname: Geb.: Geschl.: Unt.Dat.: Station:

	Zi Einteilung nach Pugh	Zi klinisch	portale Hypertension
autzeichen		_____	
epatomegalie		_____	
plenomegalie		_____	_____
nzephalopathie	_____	_____	_____
sophagus-Varizen		_____	_____
" " Blutung		_____	_____
unt OP		_____	_____
szites	_____		
lbumin	_____	_____	
holinesterase	_____	_____	
amma Globuline	_____	_____	
ick	_____	_____	
ilirubin	_____	_____	
OT, GPT		_____	

irrhose gesichert :

ortale Hypertension :

ucleamed.Standardauswertung: / (art/portalven)

Beurteilung :

Abb. 2 Erhebungsbogen für die klinische Diagnose

Als Basis zur Einteilung in die Zirrhose-Gruppe dienten die von Pugh et al. angegebenen Richtlininien (Tabelle 1) sowie das Vorliegen eines entsprechenden histologischen Befundes.

Tabelle 1

Kriterien zur Festlegung des Schweregrades einer Leberzirrhose nach Pugh et al.

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	keine	mäßig	stark
Aszites	kein	wenig	viel
Bilirubin (mg/dl)	2	2-3	3
Albumin (g/dl)	3,5	2,8-3,5	2,8
Quick (in %)	70	40-70	40

	Zirrhose-Grad
5 - 6 Punkte	A
7 - 9 Punkte	B
10 - 15 Punkte	C

↓ zunehmende Schwere der Erkrankung

Bei den 31 Zirrhose-Kranken waren in 7 Fällen keine histologischen Befunde während des stationären Aufenthalts erhoben worden. Dies lag bei 3 Patienten an der eingeschränkten Blutgerinnung. Bei den übrigen Fällen wurde auf histologische Ergebnisse verwiesen, die früher in anderen Häusern erhoben worden waren. Bei 2 Patienten mit positiver Zirrhose-Histologie erfüllten die klinischen Befunde nicht die Kriterien nach Pugh et al. für das Vorliegen einer Zirrhose.

Von einer portalen Hypertension wurde bei einem zusätzlichen Vorliegen von Ösophagus-Varizen ausgegangen. Flankierende Befunde waren hierbei Milzvergrößerung und eine sonographisch sichtbare, erweiterte Vena portae; diese Befunde waren nur bei einem Teil der Kranken vorhanden.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Patientengruppen und der jeweiligen Befunde.

	Gesunde	Zirrhose	Zirrhose und port. Hypertension	Zirrhose und port. Hypertension und Z.n. Shunt-OP
Zahl der Patienten	37	9	16	6
Laborwerte (Mittelwerte)				
Albumin (g/dl)	4,2	2,4	3,3	3,9
Quick-Wert (%)	94	54	60	59
Bilirubin (mg/dl)	0,8	3,1	4,0	4,0
Klinische Befunde (Anzahl Patienten)				
Enzephalopathie		4	5	1
Aszites		5	10	1
Ösophagusvarizen			16	6
Z.n. Blutung aus Ösophagusvarizen			6	6
Splenomegalie			11	
erweiterte Vena portae			2	
Pugh Stadium A		2	4	4
B			8	1
C		5	4	1
Kriterien nach Pugh et al. nicht erfüllt		2		

Tabelle 2 Befunde der verschiedenen Krankheitsgruppen

Die Gesamtzahl der Patienten teilt sich demnach auf in:

37 gesunde Patienten

9 Patienten mit klinisch gesicherter Zirrhose

16 Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension

6 Patienten mit Shunt-OP nach Zirrhose und portaler Hypertension
davon 5 Patienten mit Warren-Shunt (distal splenorenal)
und ein Patient mit portocavalem Shunt

3 Patienten mit primären Lebertumoren

2 Patienten mit Lebermetastasen

je 1 Patient mit M.Boeck bei Leberbeteiligung; mit M.Wilson; mit Leukämie; mit Stauungsleber; mit einer Pfortader-Thrombose; mit Verdacht auf Kwashiorkor; mit intrahepatischer Cholestase

N = 80

2.2 Ablauf der Untersuchung

Die Patienten werden nüchtern in Rückenlage untersucht, wobei die Gamma-Camera (Picker Dyna 2) von ventral her den gesamten Bauchraum einschließlich des Herzens und der basalen Bereiche der Lunge aufnimmt. Zur Darstellung des Leberparenchyms und zur Leberfunktionsprüfung wird 99m-Technetium-markiertes HIDA verwendet. Diese Substanz wird von der Leber zu einem hohen Prozentsatz bei der ersten Passage in die Gallengänge ausgeschieden. HIDA benutzt hierbei den Bilirubin-Transport-Mechanismus (Harvey et al. 1979). Wistow et al. (1977) untersuchten die Substanz an Pavianen. Nach 3 Stunden waren 80% der Substanz über die Galle und 20% über die Niere ausgeschieden. Bengalrosa wurde im Vergleich dazu zu 67% biliär eliminiert. Die Clearance von HIDA ist etwas schlechter als die des Bengalrosa, nach 9 Minuten waren 90% der Substanz aus dem Blut entfernt worden.

200 Mega-Becquerel 99m-Tc-HIDA werden als Bolus in eine Unterarmvene injiziert und gleichzeitig wird die Aufnahme der Gamma-Camera-Bilder gestartet. Zur Kontrolle des Einflutungs-Vorganges und des zeitlichen Auftretens der einzelnen Organe (besonders Leber, Milz und Nieren)

werden 16 Bilder von jeweils 10 Sekunden Dauer analog auf Röntgen-Film aufgenommen. Es folgen analoge Übersichtsbilder bei 5, 15, 30,45 und 60 Minuten. Nach Darstellung der Gallenblase nach ca. 30 Minuten erfolgt die Gabe einer Reizmahlzeit (ein Beutel Biloptin®), um den Abgang des Tracers aus der Gallenblase in den Darm beurteilen zu können.

Parallel dazu erfolgt die Speicherung der Bilder auf einem Computer-System (PDP11-04 der Firma Digital Equipment) mittels eines nuklearmedizinischen Aufnahme- und Auswertungs- Software-Paketes (Gamma-11 der Firma Digital). Hierfür wird folgendes Zeitraster verwendet:

60 Bilder à 1 Bild pro 1 Sekunde	1 Minute
18 Bilder à 1 Bild pro 10 Sekunden	3 Minuten
28 Bilder à 1 Bild pro 120 Sekunden	56 Minuten

2.3 Die Standard-Auswertung der Leberfunktions-Studie.

Diese Auswertung erfaßt mehrere Aspekte der Leberfunktions-Studie:

1) Bestimmung des arteriellen und portalvenösen Durchblutungsanteiles.
2) Bestimmung der Extraktionsfähigkeit der Leber für HIDA, gemessen an der Halbwertszeit über dem linken Ventrikel.
3) Aussagen über die Struktur des Leberparenchyms, die Exkretion in die Gallenblase, die Kontraktion der Gallenblase auf eine Reizmahlzeit hin und die Durchgängigkeit der abführenden Gallenwege in den Darm.

Die weitere Beschreibung der Standard-Auswertung bezieht sich nur auf die Analyse der Durchblutungsanteile, die das Thema dieser Arbeit darstellt.

Zur Analyse des arteriell-portalvenösen Durchblutungsverhältnisses werden die Bilder der schnellen Einflutungsphase (60 Bilder, 1 Bild pro Sekunde) benutzt. Zu Beginn werden die Bilder dieser Phase als "Mehrfachschuß" in 8 Bildern à 5 Sekunden

zusammengefaßt dargestellt (siehe Abb. 3).

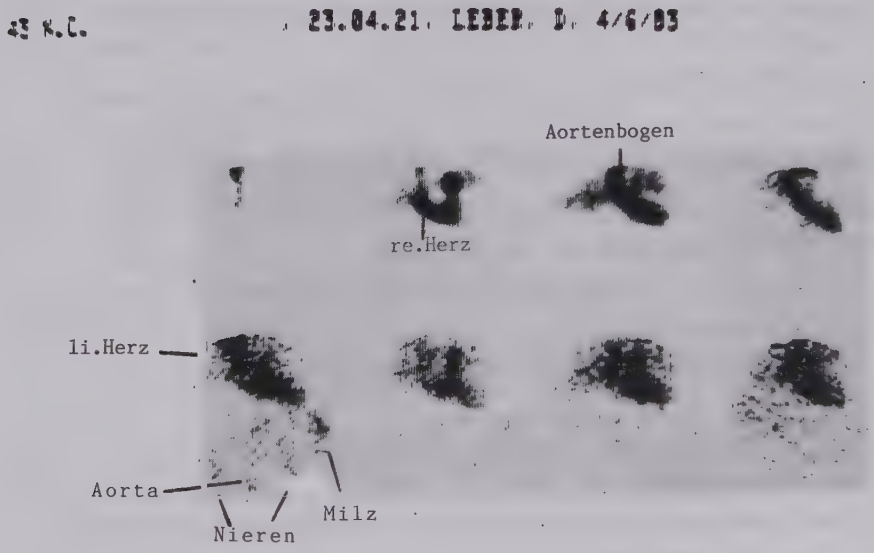


Abb. 3 Einflutungsphase in 16 Bildern à 5 Sekunden Dauer. Beim Gesunden kommt die Leber nur schwach zur Darstellung.

Diese Übersicht ermöglicht eine erste Beurteilung des Durchganges des Bolus und gibt Hinweise auf das zeitliche Auftreten der Aktivität in den einzelnen Organen. Mit dieser Hilfe werden die entsprechenden Bilder innerhalb der Studie aufgesucht und folgende Region of Interest (ROI) markiert:

ROI	Zweck
A rechte Lunge	Markierung der unteren Lungengrenze zur Eliminierung der Einstrahlung der Lungenaktivität in die Leber
B linkes Herz	* Bolus-Kontrolle, Kreislaufzeiten

ROI	Zweck
C Aorta	Zeit des Aortenmaximums ist der Orientierungspunkt der festen Integrationszeiten
D linke Niere	* Nierenaktivität im Vergleich zu der Leberaktivität.
E rechte Niere	Markierung der Leber-Nierengrenze zur Elimination der Einstrahlung in die Leber * Nierenmaximum als Fixpunkt für die Methode nach Fajman
F Milz	* Beurteilung der Milzkinetik, Stützpunkt für das Ende der arteriellen Phase
G rechter Leberlappen	Bestimmung des APVV Diese ROI wird unter Aussparung von ROI A und E markiert.
H rechtes Herz	* Stützpunkt für das Ende der arteriellen Phase

Angabe eines (*) bedeutet: Für die kreislauforientierte Auswertung eingeführt (vgl. Kap. 2.4.6)

In Abbildung 4 sind Lage und Form der jeweiligen ROI eingezeichnet

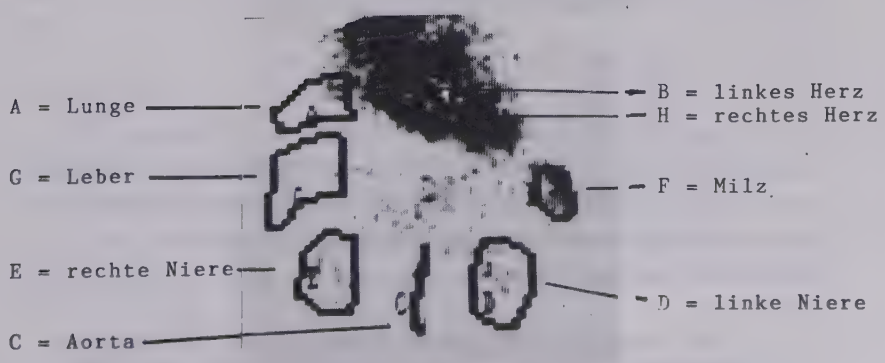


Abb. 4 Die Lage und Form der ROI von Lunge, rechtem und linkem Herzen, Aorta, Leber, Nieren und Milz.

Innerhalb des von der ROI markierten Bezirkes errechnet dann der Computer die entsprechende Funktionskurve, welche mit dem Programm-Paket CURVE weiterverarbeitet wird. Dies umfaßt das Glätten der Kurven und die Markierung des Aortenmaximums und des Fußpunktes der Leberkurve. An der Leberkurve erfolgt die Bestimmung des APVV mittels der Integrationsmethode. Der Beginn der arteriellen Phase ist der Fußpunkt der Leberkurve, das Ende der arteriellen Phase (und damit der Beginn der portalvenösen) ist 4 Sekunden nach dem Aortenmaximum erreicht. Nach weiteren 12 Sekunden ist die portalvenöse Phase zu Ende. Zur Berechnung des APVV werden die entsprechenden Kurventeile integriert, wobei die Amplitude am Ende der arteriellen Phase den Nullwert der portalvenösen Phase darstellt.
Die APVV ergibt sich aus dem Verhältnis der Flächen unter den jeweiligen Teilen der Leberkurve, wie in Abb.1 dargestellt.

2.3.1 Variation der Aorten-ROI

Die richtige Lage der Aorten-Region zur Erzeugung der Aorten-Kurve ist besonders wichtig, da sich die Integrationsintervalle der Standard-Methode auf den Zeitpunkt des Aorten-Maximums stützen. Um die optimale Lage und Größe der ROI zu finden, wurden 4-6 kleine ROI (6-10 Pixel* groß), dem Verlauf der Aorta folgend, von der Höhe des truncus coeliacus aus nach distal gesetzt. Zusätzlich wurde je eine längliche , einen Pixel breite ROI entlang der Aorta bis in die Bifurkation hinein markiert. Eine dieser beiden kam in den rechten, die andere in den linken Bereich der Aorta sowie entsprechend auf die rechte und linke Arteria iliaca communis zu liegen.

2.3.2 Variation der Leber-ROI

Die Standard-Methode arbeitet mit einer großen, dreieckigen ROI, die den gesamten rechten Leberlappen unter Aussparung der Lunge und rechten Niere umfaßt. Da besonders bei einigen Shunt-Patienten die aus diesen ROI gewonnenen Kurven schwer zu interpretieren waren, wurde Größe und Lage der ROI variiert.

* Mit Pixel werden die einzelnen Bildpunkte in der Abbildung des Szintigrammes bezeichnet. Üblich sind 32x32, 64x64 oder 128x128 Pixel, je nach der gewünschten Auflösung.

Folgende ROI wurden untersucht:

- große dreieckige ROI über dem rechten Leberlappen (Standard-Methode)
- schmale rechteckige ROI am rechten Lappenrand entlang
- schmale rechteckige ROI anschließend an die obige ROI zentral in der Leber
- ggf. ROI auf Gebieten mit erhöhter oder verminderter Aktivitätsanreicherung, die mittels der Erstellung von funktionellen Bildern deutlich gemacht wurden (siehe Kap. 2.7)

2.4 Überprüfung der festen Integrationszeiten durch eine zusätzliche Kreislaufanalyse

2.4.1 Bolus-Kontrolle

Die Methode der Bestimmung des APVV gründet darauf, daß die arterielle und die portalvenöse Phase der Leberdurchblutung getrennt hintereinander ablaufen. So soll bei Eintreffen des portalvenösen Bolus aus dem Splanchnikus-Gebiet der arterielle Einstrom des Tracers beendet sein.
Um dieser Annahme gerecht zu werden, muß der radioaktive Tracer als möglichst kleiner Bolus in der Aorta eintreffen. Geschieht dies mangels optimaler Injektionstechnik oder eines Herzfehlers nicht, so wird der Bolus "auseinandergezogen" und eine klare Trennung der beiden Phasen ist nicht mehr möglich.

Zur Bestimmung der Bolus-Qualität dient die 70%-Zeit im linken Ventrikel. Die 70%-Zeit ist der Zeitraum, in dem 70% des Maximums der Kurve über dem linken Ventrikel über- und dann wieder unterschritten wird.

2.4.2 Die Rechts-Herz-Kurve

Zur Festlegung der Integrationsgrenzen anhand der Kreislaufsituation dienen die Kurven des rechten Herzens und der Milz.

Bei der Betrachtung der Kurve über dem rechten Ventrikel fällt ein charakteristischer zweiter Anstieg nach dem ersten Bolus-Durchgang auf.

Der Beginn dieses Anstieges ist als "Knick" gut zu markieren (siehe Abb. 5).

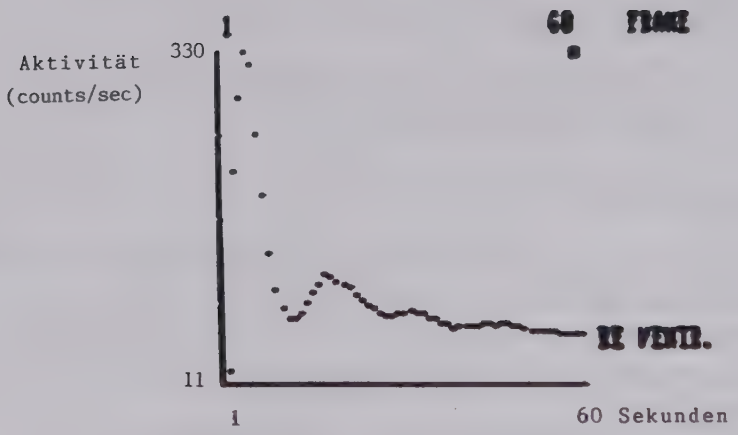


Abb. 5 Verlauf der rechtsventrikulären Kurve
(Zeitraster der x-Achse: 60 Bilder à 1/sec)

Dieser Zeitpunkt wird zweifach verwendet:

1) Wenn die Aktivität über dem rechten Herzen wieder ansteigt, so hat der Bolus die ersten Kapillargebiete (Niere, Gehirn) passiert und zeigt den Beginn der Rezirkulation an. Damit eignet sich dieser Zeitpunkt als Schätzwert für den Durchgang des Bolus durch das Pfortader-Gebiet und damit für den Beginn der portalvenösen Phase (siehe auch 2.4.4). Bei einer portalen Hypertension wurde dieser Kurvenpunkt ebenfalls verwendet, da sich kein eindeutiger Unterschied des Zeitpunktes zu dem bei Zirrhose-Patienten ergeben hatte und sich in der Literatur keine entsprechenden Hinweise finden ließen.

2) Die Bestimmung der Zeitspanne zwischen dem Maximum der linksventrikulären Kurve und dem Beginn des zweiten Anstiegs der Funktionskurve des rechten Ventrikels soll versuchen die Rezirkulationszeit, d.h. den Zeitraum für den Durchgang des Bolus durch das kürzeste Kapillargebiet, zu erfassen. Dieser Parameter wurde eingeführt, um offene AV-Fisteln, die als eine der Ursachen für das Vorliegen eines hyperdynamen Syndroms angesehen werden, nachzuweisen (vgl. Kühn et al. 1975, Zöckler 1975).

2.4.3 Die Links-Herz-Kurve

An den Kurven des linken Ventrikels werden erstes und zweites Maximum markiert (siehe Abb. 6).

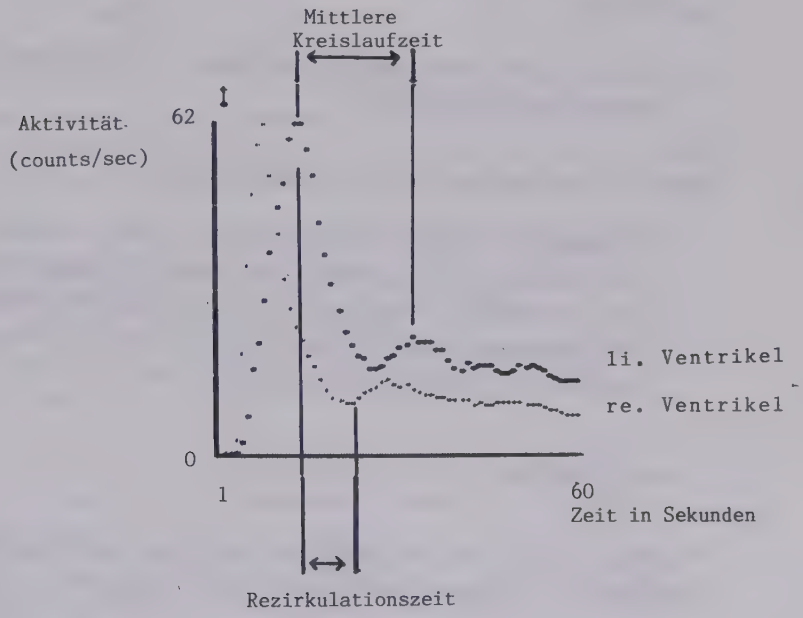


Abb. 6

Anhand der Kurven vom rechten und linken Ventrikel sind die Markierungspunkte für die Bestimmung von mittlerer Kreislaufzeit und Rezirkulationszeit eingezeichnet. (Das Zeitraster der x-Achse beträgt wie bei allen Kurvendarstellungen 60 Bilder à 1/sec.)

Es werden folgende Zeiten bestimmt:

Rezirkulationszeit

Zeit zwischen erstem Maximum des linken Ventrikels und dem Beginn des Wiederanstiegs am rechten Ventrikel. Bei der Wahl der Kurvenabschnitte für die Berechnung wurde von einer eindeutigen Markierbarkeit ausgegangen. Dies war für das erste Maximum des linken Herzens und den Beginn des Wiederanstieges des rechten Herzens der Fall. Die unterschiedliche Kinetik dieser Kurvenabschnitte wurde bewußt in Kauf genommen.

Kreislaufzeit

Zeit zwischen erstem und zweitem Maximum am linken Ventrikel als mittlere Kreislaufzeit.

Ende der portalvenösen Phase der Leberdurchblutung

Zeitpunkt des zweiten Maximums über dem linken Ventrikel. Da bei der Untersuchung in körperlicher Ruhe ein wesentlicher Teil des venösen Blutes aus dem Splanchnikus-Gebiet stammt, wurde angenommen, daß zu diesem Zeitpunkt der größte Teil des portalvenösen Blutes die Leber passiert hat.

2.4.4 Die Milzkurve.

Die Milzkurve wird bei der kreislauforientierten Auswertungs-Methode ebenfalls zur Festlegung des Endes der arteriellen Phase genutzt:

Der Beginn des Abfallens der Milzkurve nach ihrem Maximum zeigt den Zeitpunkt des Einstroms venösen Blutes via Pfortader in die Leber an.

2.4.5 Gesamte Kreislaufzeit

Bei der Leberzirrhose kann es in fortgeschrittenen Fällen zur Ausbildung eines hyperzirkulatorischen Syndroms kommen. Dies umfaßt die Erhöhung des Herzminutenvolumens bei einer gleichzeitigen Verkürzung der Gesamtkreislaufzeit. Die Kreislaufzeit wird in der kreislauforientierten Auswertung durch Bestimmung des Zeitraumes zwischen Maximum des ersten und des zweiten Durchgangs des Bolus durch den linken Ventrikel als mittlere Kreislaufzeit bestimmt. (Siehe Abb. 6).

2.4.6 Das kreislauforientierte Verfahren zur Festlegung der Integrationsgrenzen

Ueda beschrieb 1962 erstmals einen 2-gipfligen Aktivitätsverlauf über der Leber während der Einflutungsphase bei Leberszintigrammen mit 198-Gold-Kolloid. Die Vermutung, daß es sich bei den Gipfeln um das jeweilige Ende der arteriellen und portalvenösen Phase der Leberdurchblutung handelt, konnte von Biersack tierexperimentell belegt werden (Biersack et al. 1977). Die Markierung dieser Gipfel als Endpunkte der jeweiligen Durchblutungsphasen bei Studien, die mit Technetium-Pertechnetat durchgeführt wurden, zog er zur Bestimmung des APVV mittels der Integrationsmethode heran. Im Patientengut dieser Untersuchung, die mit 99m-Tc-HIDA erstellt wurde, waren eindeutig markierbare Kurvenpunkte nur bei zirrhose-typischen Kurvenverläufen als Wendepunkte vorhanden, die den Übergang von arterieller zu portalvenöser Phase anzeigen. Diese klare Zuordnung war jedoch nicht immer möglich, so daß ein arterieller Knick nur bei etwa einem Drittel aller Untersuchungen auszumachen war. Bei Gesunden ist weder ein Ende der arteriellen noch der portalvenösen Phase in Form eines Plateaus oder zweiten Gipfels der Leberfunktionskurve sichtbar. Das von Biersack beschriebene

Plateau am Ende der portalen Phase ist nicht auszumachen; dies liegt an der unterschiedlichen Kinetik von Pertechnetat und HIDA: Pertechnetat diffundiert in den perivasalen Raum der Lebersinusoide und verzeichnet keinen weiteren Kurvenanstieg nach Erreichen eines Gleichgewichts zwischen Blut- und Leberaktivität. HIDA wird aus dem Blut kontinuierlich aufgenommen, was sich in einer stetig steigenden Leberkurve niederschlägt.

Die Problematik der Festlegung der Integrationsgrenzen anhand der Kurvengestalt zeigt sich gut bei einer Untersuchung von Sarper et al. (1981-b), bei der Studien sowohl nach einer Steigungsmethode als auch mit dem Biersackschen Verfahren ausgewertet wurden. Dabei ergab sich nur eine Korrelation von 0,5 zwischen den Ergebnissen beider Verfahren.

Die Integrationsgrenzen sollen bei dem kreislauforientierten Verfahren den aktuellen Kreislaufverhältnissen angepaßt werden. Dazu wird die in der Standard-Auswertung verwendete Ankopplung fester Zeiten an das Aortenmaximum verlassen. Der Beginn der arteriellen Phase wird wie beim Standard-Verfahren an der Leberkurve markiert. Zur besseren zeitlichen Einordnung werden die Funktionskurven von Lunge und Aorta mit dargestellt (siehe Abb. 7 auf der nächsten Seite). Wie vorher beschrieben, dienen der Beginn der Rezirkulation am rechten Herzen und der Beginn des Abfallens der Milzkurve als Markierungspunkte für das Ende der arteriellen Phase.
Der Zeitpunkt der Rezirkulation (des zweiten Anstiegs am rechten Herzen) wird gegenüber dem Milzparameter doppelt gewichtet, das Ende der arteriellen Phase ist dann der Mittelwert beider Parameter. Direkt mit dem Ende der arteriellen Phase beginnt die portalvenöse Phase.

Die Festlegung des Kurvenendes der portalen Phase erfolgt durch die Markierung des zweiten Maximums über dem linken Ventrikel. Dabei wird davon ausgegangen, daß jetzt der Bolus aus dem Pfortadergebiet die Leber durchströmt hat und jetzt von dem linken Ventrikel her der zweite Durchgang durch die Arteria hepatica beginnt.

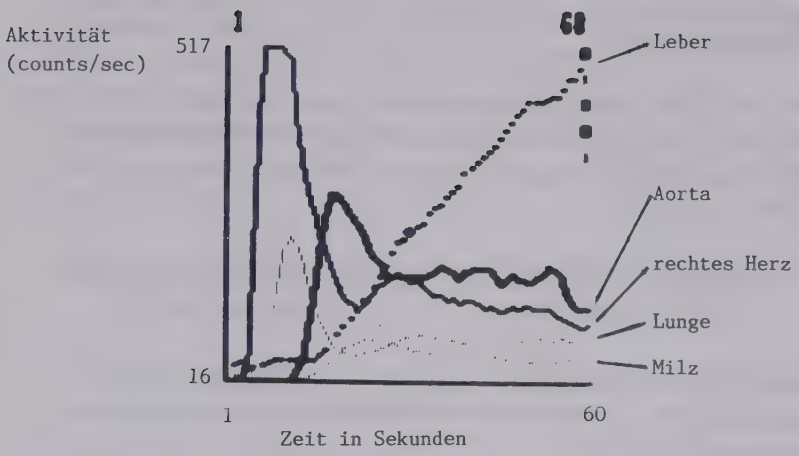


Abb. 7 Die Leberkurve mit den Kurven von Lunge und Aorta, die zur Orientierung bei der Markierung des Beginns der arteriellen Phase dienen. Die Kurven von Milz und rechtem Herzen erlauben eine Übersicht über die zeitlichen Verhältnisse des Gesamtkreislaufs.

Bestimmung der Integrationsgrenzen bei	Standard-Verfahren	kreislauforientiertem Verfahren
Beginn arteriell (Zeitpunkt in sec.)	Fußpunkt der Leberkurve	Fußpunkt der Leberkurve
Ende arteriell/ Beginn portalvenös (Zeitpunkt in sec.)	Maximum Aorta + 4 sec.	Mittelwert aus dem Zeitpunkt des zweiten Anstiegs am rechten Ventrikel (doppelt gewichtet) und dem Beginn des Abfallens der Milzkurve
Ende portalvenös (Zeitpunkt in sec.)	Ende arteriell + 12 sec.	Zweites Maximums linker Ventrikel

Das APVV wird durch Flächenintegration berechnet. Zur Übersicht über den zeitlichen Verlauf der Organkurven wird die Darstellung der Funktionskurven von Lunge, rechtem Herzen, Aorta, Leber und Milz (Abb. 7) verwendet.

2.5 Zusätzliche Verfahren zur Bestimmung des APVV als Kontrolle der Standard-Methode

Neben der Kreislaufmethode wurden zwei weitere Verfahren zur Bestimmung des Verhältnisses der arteriell-portalvenösen Durchblutung angewendet.

2.5.1 Methode nach Fajman

Fajman (1980) legt die Integrationsgrenzen anhand des Maximums der linken Nierenkurve in der Einflutungsphase fest. Die arterielle Phase beginnt 7 Sekunden vor dem Maximum, die portalvenöse zum Zeitpunkt des Maximums. Beide Phasen sind 7 Sekunden lang.
Die Bestimmung des APVV erfolgt anhand der Integration der Fläche unter den beiden Phasen der Leberkurve.

2.5.2 Steigungsmethode nach Boyd (modifiziert)

Boyd et al. (1978) bestimmten das APVV durch Berechnung der Winkel im arteriellen und portalvenösen Teil der Leberkurve. Die Untersuchung wurde mit 99mTc-Schwefelkolloid erstellt. Zur Festlegung der Phasen dienten feste Zeitgrenzen, die sich am Nierenmaximum orientierten. Damit die Ergebnisse der Steigungsmethode mit denen der anderen Verfahren leicht verglichen werden konnten, wurde die Originalmethode modifiziert. Der Quotient wurde mit einem entsprechenden Faktor multipliziert, wodurch eine Angabe des arteriellen Durchblutungsanteils in Prozent resultierte. So ergab sich bei einer kontinuierlichen Steigung der Leberfunktionskurve (beide Winkel haben gleiche Werte) ein APVV von 30% zu 70%. Im Rahmen der kreislauforientierten Auswertung wurden die durch die Kreislaufanalyse gewonnenen Zeiten zur Festlegung der arteriellen und portalvenösen Grenzen der Steigungsberechnung herangezogen, wobei ein Abstand von jeweils einem Bildpunkt zu diesen Grenzen eingehalten wurde.

2.6 Vergleich der Leber-, Nieren- und Milz-Aktivität in der Einflutungsphase

Bei zunehmender Zirrhose nimmt die arterielle Blutversorgung der Leber entsprechend zu. Es soll versucht werden, diesen Grad der arteriellen Durchblutungszunahme nicht nur durch die Bestimmung des APVV zu dokumentieren, sondern diese arterielle Durchblutungszunahme auch anhand der Stellung der Leber, gemessen an einem rein arteriell versorgten Organ, aufzuzeigen. Hierfür wurde die Niere ausgewählt. Bestimmt wird der Leber/Niere-Quotient zum Zeitpunkt des Maximums der Aortenkurve. Zur Berechnung wird die Aktivität über der linken Niere verwendet, da die Einstrahlung der Leberaktivität in die ROI der rechten Niere das Meßergebnis verfälscht.

Zusätzlich soll ein Quotient der Aktivitäten über Leber und Milz zum Zeitpunkt des Aorten-Maximums Auskunft über die arteriellen Durchblutungsanteile der beiden Organe geben.

Bei dem Ausbilden einer Leber-Zirrhose mit vermehrter arterieller Durchblutung wird ein Trend des Leber/Niere-Quotienten gegen 1 erwartet. Ebenso müßte sich die Durchblutungszunahme der Leber gegenüber der Milz in einem größeren Leber/Milz-Quotienten niederschlagen.

2.7 Funktionelle Bilder

Bei den durch die Gamma-Kamera gewonnenen Bildern, die die Aktivitätsverteilung im Kamerablickfeld wiedergeben, entsprechen die X- und Y-Koordinaten dem Ort der Aktivitätsmessung und Z der Höhe der Aktivität.

Der erste Teil der Leberfunktionsanalyse besteht aus 60 solcher Bilder mit einem Zeitraster von einem Bild pro Sekunde und einem Bildraster von 64 auf 64 Bildpunkten. Durch das Erstellen eines neuen Zusammenhangs zwischen X,Y und Z können zusätzlich Aussagen in Form von funktionellen Bildern gemacht werden (Johnston 1978). Zur Kreislaufanalyse entstehen funktionelle Bilder durch die Berechnung der Aktivitätsänderung jedes Bildpunktes als Steigung in einer gegebenen Zeitspanne (6, 8, 12 Sekunden, je nach Dauer der arteriellen oder portalvenösen Phase der Leberdurchblutung).

In diesem neuen Zusammenhang faßt das funktionelle Bild das Geschehen eines bestimmten Zeitraumes in einem Bild zusammen, in dem die X- und Y-Koordinate unverändert den Ort, die Z-Koordinate aber die Änderung der Aktivität als Steigung angibt.

Die Programme zur Berechnung der funktionellen Bilder sind von U. Noelpp in Bern erstellt worden (Noelpp et al. 1977).
Es erfolgt zusätzlich eine Aufteilung in ein Bild mit positiven Steigungen (Trends genannt) und in ein zweites Bild, das die negativen Trends zeigt. Ein solches Trendbilderpaar wird für die arterielle und für die portalvenöse Phase der Leberdurchblutung erstellt. Die auf der nächsten Seite folgenden Abb. 8 und 9 zeigen je ein solches Trendbilderpaar.

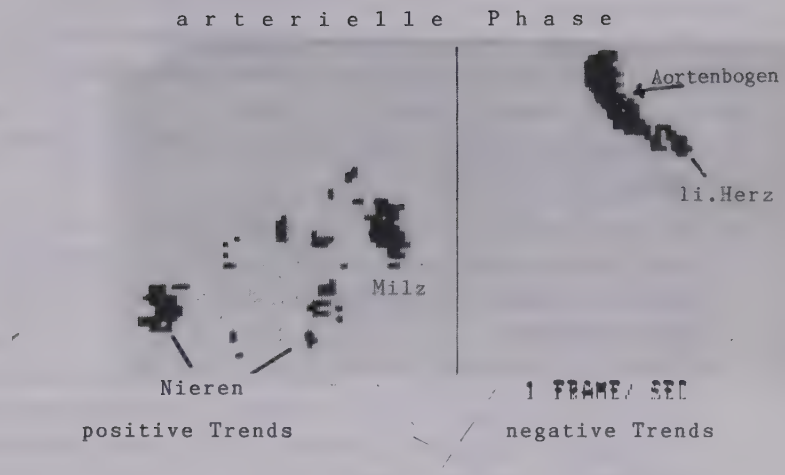
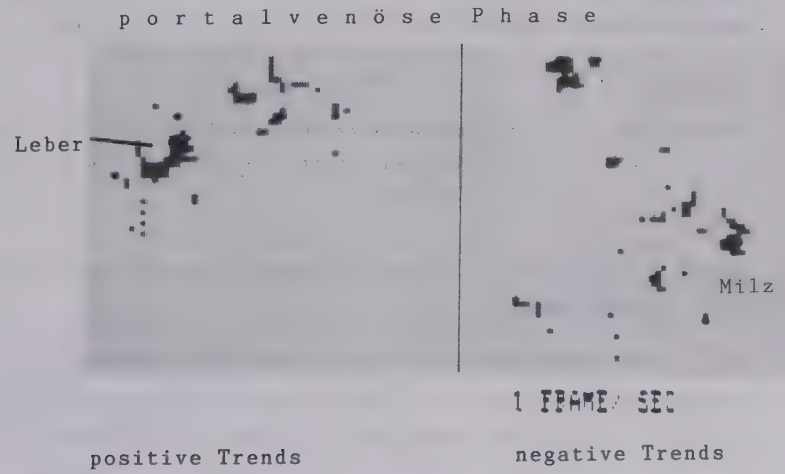


Abb. 8
Positive und negative Trends der arteriellen Phase der Leberdurchblutung. Im positiven Trendbild sieht man die Durchblutungszunahme in beiden Nieren und der Milz. Die Leber kommt bei Gesunden nicht zur Darstellung. Im Bild der negativen Trends erkennt man den Aortenbogen sowie das linke Herz. Die Trendbilder wurden in dem für die Auswertung des APVV bestimmten Zeitraum der arteriellen Durchblutung erstellt.



Positive und negative Trends der portalvenösen Phase. Im positiven Trendbild zeigt sich eine schwache Durchblutungszunahme über der Leber. Die Trendbilder wurden in dem für die Auswertung des APVV bestimmten Zeitraum der portalvenösen Durchblutung erstellt.

Die arteriellen und portalvenösen Trendbilder zeigen so eine Zusammenfassung der Durchblutungsänderung aller Organe, wobei besonders Leber, Herz, Milz und Nieren interessieren. Anhand dieser Darstellung soll versucht werden:

1) den Beginn der portalen Phase anhand eines positiven Trends im Bereich des Leberhilus zu finden

2) die richtige Lage der Aorten-ROI anhand der Darstellung von Vena cava inferior während der portalvenösen Phase der Leberdurchblutung zu dokumentieren. Dabei soll die Aorten-ROI die Vene nicht überlagern

3) die Frage zu beantworten, ob Unregelmäßigkeiten der Aktivitätsaufnahme des Leberparenchyms durch unterschiedliche Durchblutungsverhältnisse, bezogen auf die arterielle und portalvenöse Phase der Leberdurchblutung, zu erklären sind.

2.8 Analyse der Milzkurve

Um den Verlauf der Milzkurve besonders beim Vorliegen einer portalen Hypertension mit konsekutiver Splenomegalie beschreiben zu können, werden folgende Parameter bestimmt:

Parameter	Bestimmung
Milzverspätung	Differenz zwischen Zeitpunkt des ersten Maximums über dem linken Ventrikel und dem Maximum über der Milz
Abfall der Milzkurve nach ihrem Maximum	Halbwertszeit durch Anpassung einer e-Funktion

Diese Werte sollen den Grad einer portalen Hypertension beschreiben, bei der es infolge des Staus von der Leber zu einem späteren Maximum der Milz und zu einem verzögerten Abfluß aus der Milz kommen soll.

2.9 Vergleich mit Angio-CT-Untersuchungen

Die Darstellung der Bauchorgane im CT hat den Vorteil einer überlagerungsfreien Darstellung der Organe. Mit der Einführung schnellerer Computer-Tomographen können jetzt auch dynamische Untersuchungen, sogenannte Angio-CT, durchgeführt werden.

Im Verlauf der Habilitationsarbeit von Kurtz (1985) wurden 22 Patienten mittels Angio-CT und nuklearmedizinischer Auswertung vergleichend untersucht. Alle Patienten litten an einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension unterschiedlichen Schweregrades.
Die CT Untersuchung bestand aus 6 Bildern von jeweils 5 Sekunden Dauer, direkt gefolgt von 6 Bildern von 15 Sekunden Dauer. Die Studie wurde mit dem Injizieren des Kontrastmittels als Bolus (50 ml Rayvist 300) innerhalb von 5 Sekunden gestartet. Die Schnittachse des CT lag im Bereich des Leberhilus. ROIs wurden über der Aorta, dem rechten Leberlappen, der Milz und, sofern sichtbar, der Vena portae gesetzt. Die daraus errechneten Funktionskurven wurden mittels Gamma-Fit bearbeitet. Als Parameter für das Vorliegen einer Zirrhose wurden die Zeitpunkte und Amplituden der Maxima von Leber- und Milzkurve sowie deren Verlauf herangezogen.

Die 22 Patienten gehörten größtenteils nicht zu dem Kollektiv dieser Arbeit, so daß das APVV nach der Standard-Methode bestimmt wurde (vgl Kap. 2.3).

3 Ergebnisse

3.1 Variation der Aorten-ROI

Bei den kleinen (6 bis 10 Pixel großen) ROI (Regions of Interest), die entlang der Aorta vom Truncus coeliacus aus markiert wurden, fielen bei den Werten der zeitlichen Lage des Maximums der jeweiligen Aortenkurve große Differenzen auf. Zwischen den durch die jeweiligen ROI erzeugten Aortenkurven ergaben sich Unterschiede von bis zu 5 Sekunden, wobei die Schwankungen im Mittel bei 3,5 Sekunden lagen. Bei den beiden länglichen ROI wurden nur in einem Drittel der Fälle überhaupt Differenzen hinsichtlich des Zeitpunkts des Aortenmaximums festgestellt. Sie betrugen maximal 2 Sekunden.

Die Zählrate in den länglichen ROI war entsprechend ihrer Größe höher als die der kleinen ROI, während bei den kleinen ROI, nach der Glättung der Orginalkurven, häufig geteilte Gipfel auftraten.

Bei der Form der durch die beiden länglichen ROI erzeugten Kurven ergaben sich keine Unterschiede, wohl aber bei den Kurven der distalen und proximalen, kleinen ROI: die Kurven der ROI im Bereich des Truncus coeliacus zeigten nach dem ersten Maximum häufig ein geringeres Abfallen. Dies war bei den Kurven der distalen ROI nicht festzustellen.

Die für eine Aortenkurve von guter Zählstatistik und eindeutigem ersten Maximum beste ROI-Form ist damit eine längliche ROI, die unterhalb des Truncus coeliacus beginnt und sich bis in die Bifurkation hinein erstreckt. Die ROI soll ein bis zwei Pixel breit sein. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den durch die ROI im linken und rechten Bereich der Aorta erzeugten Kurven konnte nämlich nicht gefunden werden.

Auf der nächsten Seite sind in Abbildung 10 optimale Form und Lage der ROI zu sehen.

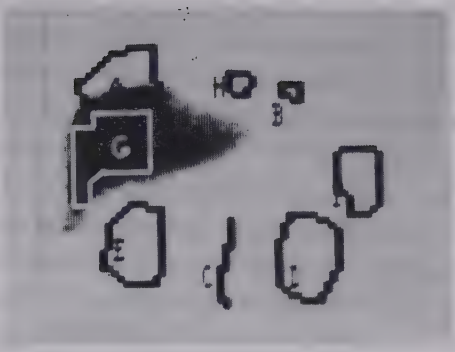


Abb. 10 Optimale Lage der ROI. Hier sind besonders die Aorten-ROI C (sowie die Leber-ROI G) zu beachten. Im Bild ist das Leberparenchym 4 Minuten nach Beginn der Untersuchung zu sehen.

3.2 Variation der Leber-ROI

Bei 47 Patienten wurden mehrere Leberkurven anhand von ROI an verschiedenen Stellen des Leberparenchyms erzeugt. Neben der für diese Arbeit gewählten rechteckigen Standard-ROI im Bereich des rechten Leberlappens (ROI 1 in Abb.11) wurde eine weitere rechteckige ROI markiert, die sich an ROI 1 zur Lebermitte hin anschließt (ROI 2 in Abb.11).

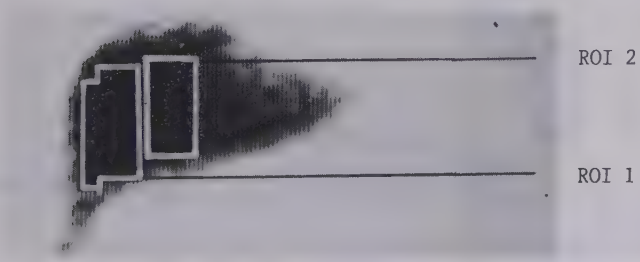


Abb. 11 Die zwei bei der vorliegenden Arbeit verwendeten Leber-ROI.

Bei 4 dieser 47 Auswertungen (8,5 %) wichen die Ergebnisse der arteriell zu portalvenösen Durchblutungsanteile (APVV) um mehr als 10 % (maximal 27 %, im Mittel 15 %) zwischen den beiden Funktionskurven ab. Die Auswertung erfolgte jeweils nach dem Kreislaufverfahren mit gleichen Zeitgrenzen für die beiden Phasen der Leberdurchblutung.

Diese Differenzen traten bei 3 Zirrhose-Patienten und einem Patienten, dem nach einem Trauma der rechte Leberlappen entfernt worden war, auf. Drei Patienten hatten sonographisch nachgewiesene Vergröberungen des Reflexmusters der Leber, was in einem Fall auch bei der szintigraphischen Darstellung der Leber als Unregelmäßigkeit der Aktivitätsbelegung der Leber nachzuweisen war.

Anhand des Beispiels in Abb. 12 läßt sich die Abhängigkeit des Verlaufs der Leberfunktionskurven von der Lage der ROI über der Leber gut demonstrieren. Bei diesem Patienten, der an einer posthepatitischen Leberzirrhose mit portaler Hypertension litt, wurden ROI über der äußersten Spitze des rechten Leberlappens (A) und anschließend daran in Richtung der Lebermitte (B und C) markiert. Es fallen deutliche Unterschiede im Verlauf der 3 Kurven auf, die auf eine unterschiedliche örtliche Durchblutung der Leber schließen lassen.

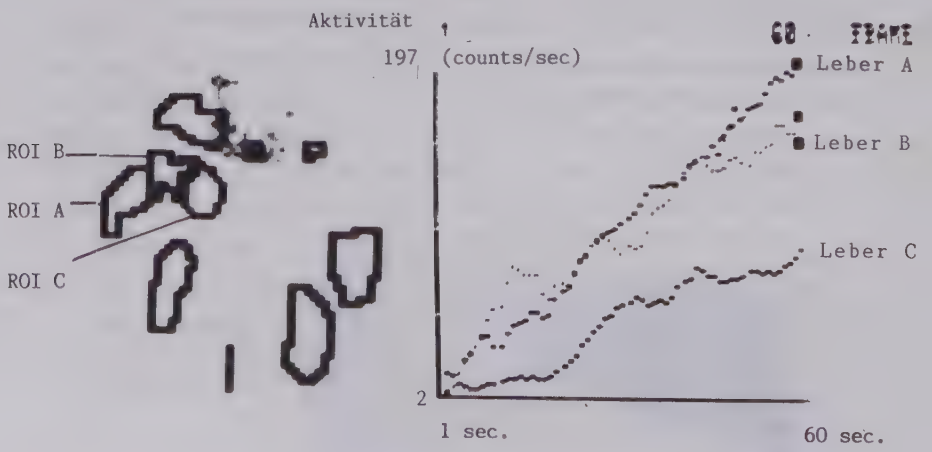


Abb. 12 Leberkurven von drei verschiedenen ROI bei einem Patienten mit posthepatitischer Leberzirrhose

3.3 Kreislaufanalyse

Zur Kreislaufanalyse für die kreislauforientierte Auswertungsmethode gehören:

Bolus-Kontrolle
Analyse der Rechtsherzkurve
Kreislaufzeiten
Analyse der Milzkurve

3.3.1 Bolus-Qualität

Die Bestimmung des APVV beruht auf der Annahme eines getrennten Eintreffens des arteriellen und des aus dem splanchnischen Gebiet kommenden portalvenösen Bolus. Dies ist nur bei adäquater Injektionstechnik gewährleistet. Die Bolusqualität wurde bei allen 80 Auswertungen anhand der 70%-Zeit der Aktivitätskurve über dem linken Ventrikel bestimmt. Die Verteilung der Boluszeiten zeigt Abb. 13.

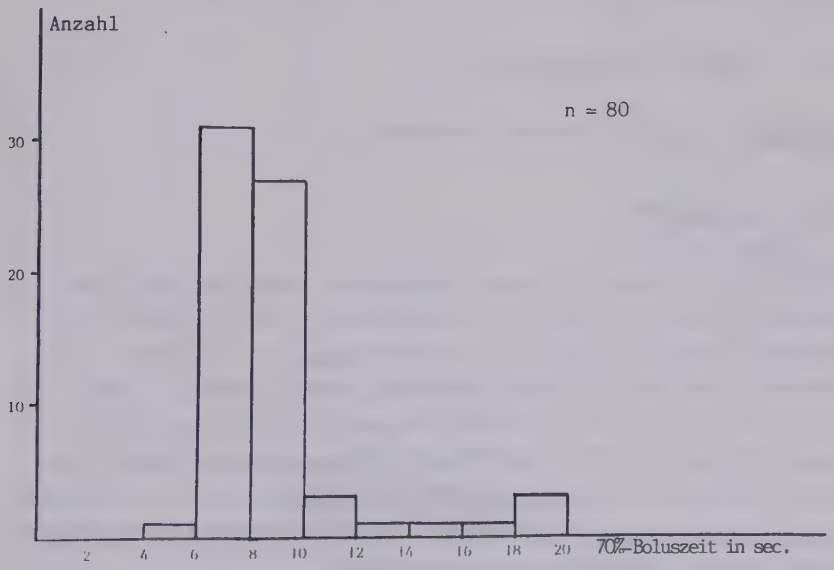


Abb. 13 Verteilung der 70%-Boluszeiten

Der Mittelwert lag bei 9,4 Sekunden, die Standardabweichung bei 4,3 Sekunden. Der kürzeste Bolusdurchgang betrug 5 Sekunden, den längsten wies ein Patient mit Mitralinsuffizienz bei 38 Sekunden auf.

Die Grenze der Boluszeit über dem linken Ventrikel, oberhalb derer die Auswertung nach der Kreislaufmethode verworfen wurde,lag bei 13 Sekunden. Damit wurden 6 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen, das sind 7,5 %. Längere Bolus-Zeiten ergaben deutlich von der Klinik abweichende Ergebnisse und Schwierigkeiten, die kreislaufrelevanten Parameter an den Funktionskurven zu erheben.

Bei der Standard-Methode ergaben sich unsichere Ergebnisse bei Bolus-Zeiten von mehr als 16 Sekunden, so daß 3 Studien ausgeschlossen wurden.

3.3.2 Analyse der Rechtsherzkurve

Bei 75 Auswertungen (93 %) fand sich ein charakteristischer Verlauf der Aktivitätskurve über dem rechten Ventrikel (vgl. Abb.5). Bei 7 % war kein eindeutiger Beginn des Wiederanstiegs auszumachen.

3.3.3 Analyse der Linksherzkurve

Diese wird für mehrere Parameter verwendet:

3.3.3.1 Kreislaufzeit

Die mittlere Kreislaufzeit wurde durch die Berechnung des zeitlichen Abstands zwischen dem ersten und zweiten Maximum der Funktionskurve des linken Ventrikels ermittelt. In 14 Fällen (17,5 %) konnte ein zweites Maximum nicht eindeutig ausgemacht werden, fünfmal konnte die Bestimmung wegen der schlechten Bolusqualität nicht durchgeführt werden. Die mittlere Kreislaufzeit aller 61 ausgewerteten Studien lag bei 20,7 Sekunden (mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm$ 3,9 Sekunden). Zwischen den mittleren Kreislaufzeiten von Gesunden und Zirrhose-Kranken ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 3. In Abb. 14 ist die Verteilung bei

gesunden Patienten und beim Vorliegen einer Zirrhose und/oder einer portalen Hypertension aufgeführt.

Tabelle 3

Mittlere Kreislaufzeiten in Sekunden.

	Gesamt	Gesunde	Zirrhose sowie Zirrhose mit portaler Hypertension
n	61	34	25
Mittelw.	20,7	20,4	22
SD	±3,9	±3,6	±3,9

Kürzeste Zeit: 13 sec

Längste Zeit: 30 sec

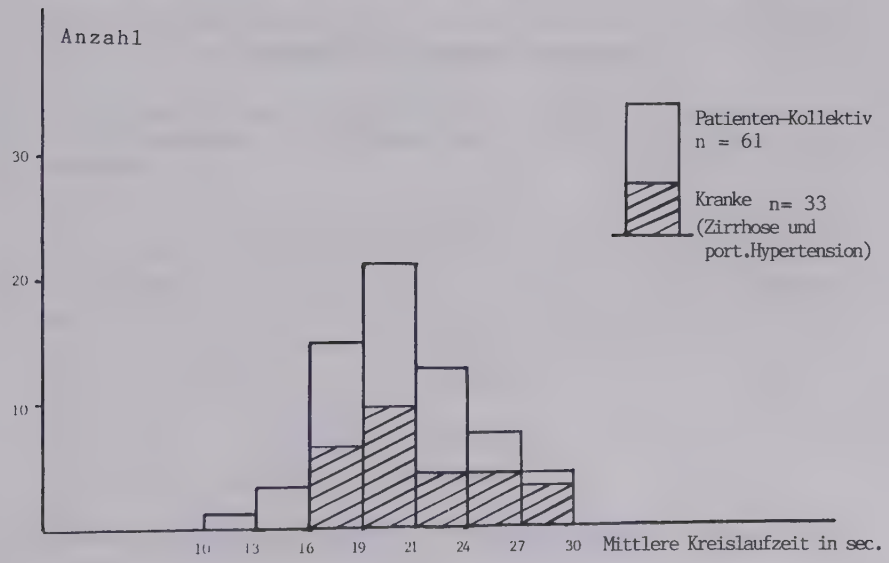


Abb. 14 Verteilung der mittleren Kreislaufzeiten bei allen Patienten und bei Patienten, die an Zirrhose allein und in Verbindung mit portaler Hypertension erkrankt sind

Zwischen Bolus- und Kreislaufzeit wurde erwartungsgemäß keine deutliche Korrelation nachgewiesen, weder bei allen auswertbaren Untersuchungen (n=61, r=0,54), noch bei den gesunden Normalfällen (n=30, r=0,40).

3.3.3.2 Rezirkulationszeit

Die Rezirkulationszeit soll die Zeitdauer beschreiben, die der Bolus braucht, um von dem linken Ventrikel durch das kürzeste Kapillargebiet wieder zum rechten Ventrikel zu gelangen.

Die Rezirkulationszeit wurde bei 72 Auswertungen bestimmt. 6 Auswertungen wurden wegen einer Boluszeit von über 13 Sekunden, 2 wegen einem fehlenden Wiederanstieg ausgeschlossen. Die kürzeste Rezirkulationszeit betrug 2 Sekunden, die längste 15 Sekunden, wobei der Mittelwert bei 6,7 Sekunden und die Standardabweichung bei 2,6 Sekunden lag. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse in ihrem Bezug auf die klinische Diagnose.

Tabelle 4

Rezirkulationszeiten in Sekunden.

	Gesamt	Gesunde	Portale Hypertension bei Zirrhose	Zirrhose sowie Zirrhose mit port. Hpertension
n	72	35	24	33
Mittelw.	6,7	6,6	6,8	7,2
SD	±2,6	±2,1	±2,7	±2,9

Kürzeste Zeit: 2 sec
Längste Zeit: 15 sec

Abb. 15 auf der folgenden Seite gibt die Verteilung der Werte wieder.

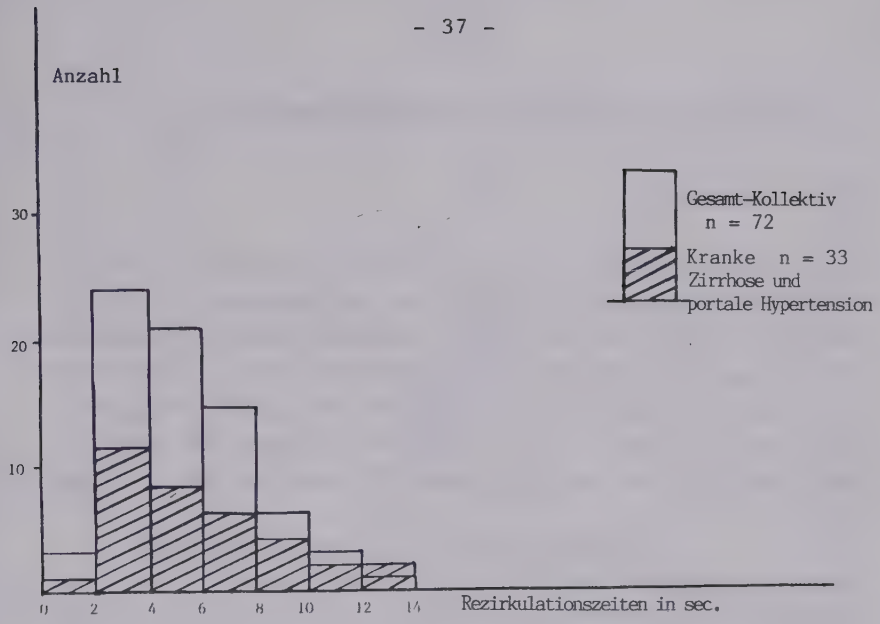


Abb.15 Die Verteilung der Rezirkulationszeiten bezogen auf alle auswertbaren Patienten sowie auf an Zirrhose Erkrankte (portale Hypertension mit eingeschlossen).

Zwischen der Gruppe der Gesunden und der der Zirrhose-Kranken ließen sich keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der Rezirkulationszeiten feststellen.

3.3.4 Die Milzkurve bei der kreislauforientierten Auswertung

Die Milzkurve wird bei der kreislauforientierten Auswertungsmethode zur Festlegung des Endes der arteriellen Phase der Leberdurchblutung mit herangezogen. Bei 62 Auswertungen (77 %) konnte dieser Wert bestimmt werden. 9 mal war kein Abfallen der Milzkurve vorhanden, in 7 Fällen lag eine Splenektomie vor, und 2 Fälle wurden wegen schlechter Boluszeiten nicht ausgewertet.

3.4 Der Vergleich von Kreislauf- und Standard-Methode

3.4.1 Zeitgrenzen

Die D a u e r der arteriellen und portalvenösen Phasen wird beim Kreislaufverfahren vom jeweiligen Verlauf der Rechtsherz-, Linksherz- und Milzkurve abgeleitet und ist somit variabel. Beim Standard-Verfahren ist die Länge der arteriellen Phase von der Markierung des Fußpunktes der Leberkurve abhängig und endet 4 Sekunden nach dem Aortenmaximum. Die portalvenöse Phase ist auf 12 Sekunden festgelegt. Die folgende Aufstellung zeigt die Phasendauer beider Verfahren, die bei 59 Patienten verglichen wurde:

	arterielle Phase	portalvenöse Phase
Kreislauf-Verfahren	9,40 sec (SD $\pm$ 2,7)	12,1 sec (SD $\pm$ 3,6)
Standard-Verfahren	9,28 sec (SD $\pm$ 2,6)	12

Um eine Aussage zur Abhängigkeit zwischen der Dauer der Integrationsphasen und den mittleren Kreislaufzeiten bei den Kreislaufverfahren treffen zu können, wurden diese bei 52 Patienten korreliert:

arterielle Phase: $r = 0{,}54$ ($y = 0{,}32x + 2{,}27$)
portalven. Phase: $r = 0{,}70$ ($y = 0{,}58x - 0{,}24$)

Dabei gilt: y = Phasendauer in sec. x = Kreislaufzeit in sec.

Die Verteilung der L a g e der Integrationsgrenzen, relativ zum Zeitpunkt des Aortenmaximums, zeigt Abb.16.
Der Mittelwert des Endpunktes der arteriellen Phase betrug 4,4 Sekunden (SD $\pm$ 1,9), der des Endes der portalvenösen Phase 15,9 Sekunden (SD $\pm$ 3,2) nach dem Zeitpunkt des Maximums der Aortenkurve. Das Standardverfahren weist demgegenüber feste Zeiten von 4 und 16 Sekunden auf. Um die Abhängigkeit der Standard-Methode von der Qualität der Markierung des Aortenmaximums zu dokumentieren, wurde deren Standardabweichung (SD) von $\pm$ 0,8 Sekunden mit eingezeichnet.

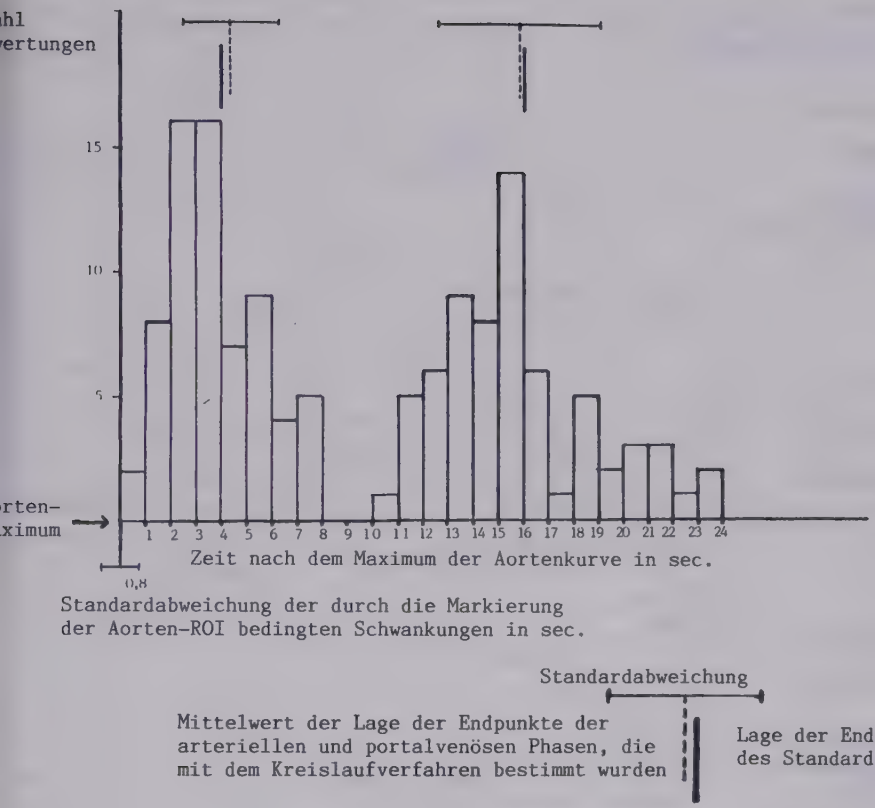


Abb. 16 Verteilung der Endpunkte von arterieller und portalvenöser Durchblutungsphase relativ zum Zeitpunkt des Aortenmaximums

Zeigt die Verteilung sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen der Endpunkte der arteriellen und portalvenösen Phasen, wie sie mit dem Kreislaufverfahren bestimmt wurden. Da die Endpunkte der beiden Phasen vom Zeitpunkt des Aorten-Maximums abhängen, wirken sich die aus der Aorten-ROI Markierung resultierenden Schwankungen auch auf die Endpunkte aus. Die Standardabweichung des Zeitpunkts des Aorten-Maximums bei unterschiedlicher Lage der Aorten-ROI ist zum Zeitpunkt Ø eingezeichnet.

3.4.2 Ergebnisse der APVV-Berechnung

Während der Arbeit an der Kreislaufmethode hat sich als Erfahrungswert gezeigt, daß es vier Typen von Leberkurven mit entsprechenden Werten des APVV gibt, denen sich fast alle Leberfunktionskurven eindeutig zuordnen lassen. Die folgende Aufstellung gibt die vier Gruppen wieder.

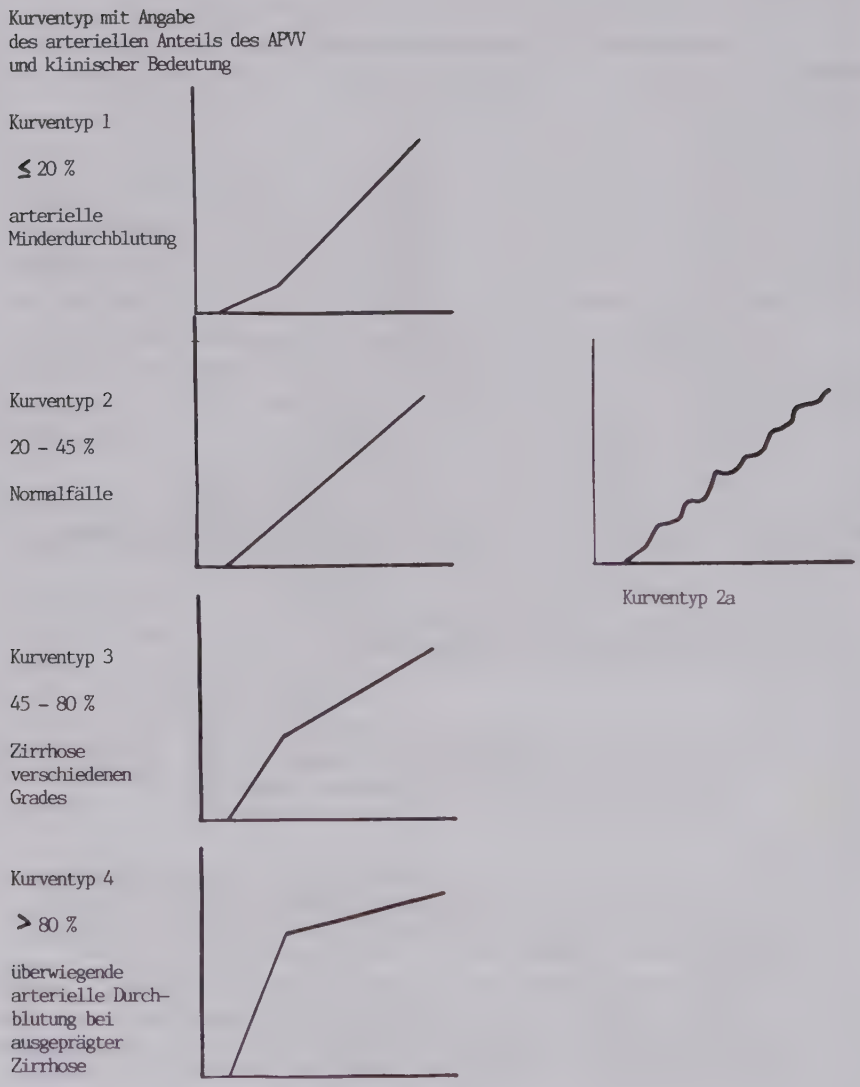
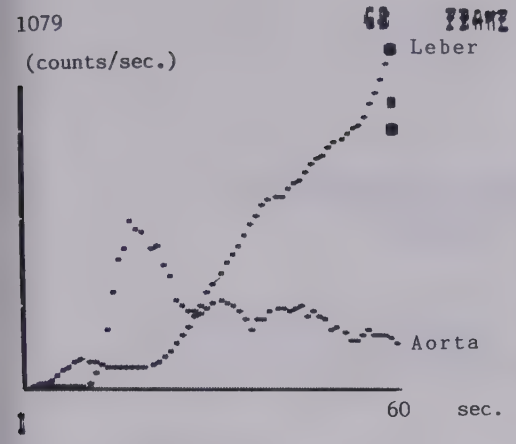


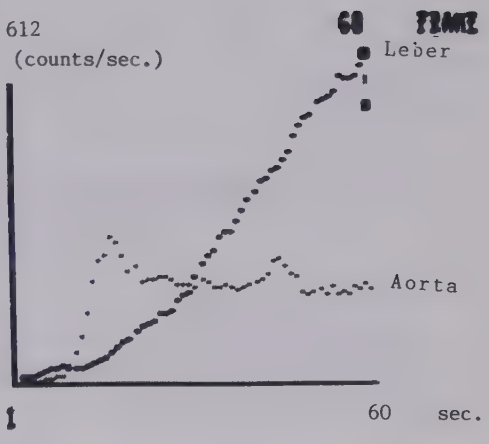
Abb. 17 Die vier Leberkurventypen

Bei 8 Patienten (10 %) wurde zum Kurventyp 2 eine Untergruppe gefunden. Die Leberfunktionskurve weist hierbei eine einheitliche Steigung auf, hat jedoch einen charakteristischen wellenförmigen Verlauf. Dieser Kurventyp wird im weiteren als Kurventyp 2a bezeichnet.

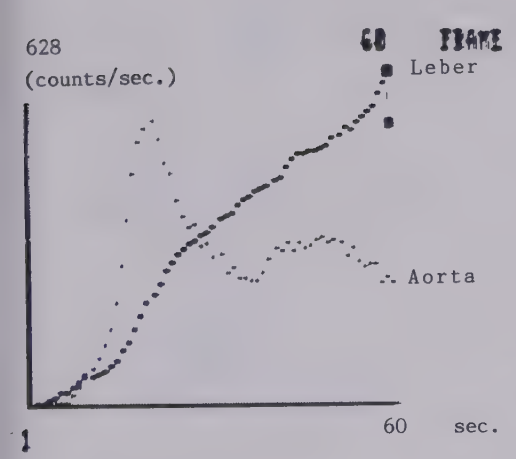
Die Abbildung 18 zeigt anhand von 4 Patienten die vier verschiedenen Leberfunktionstypen.



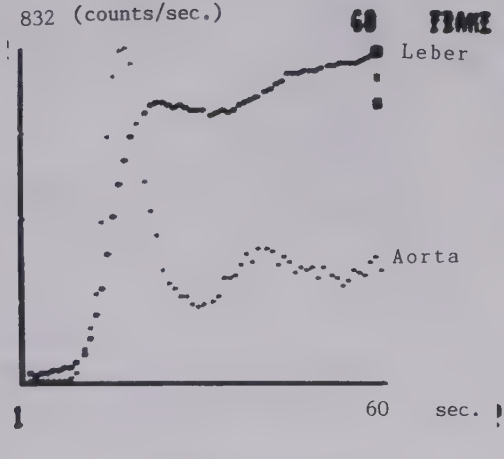
Kurventyp 1
APVV 10/90 %



Kurventyp 2
APVV 32/68 %



Kurventyp 3
APVV 60/40 %



Kurventyp 4
APVV 100/0 %

Abb. 18 Die vier verschiedenen Leberkurventypen.
Zur zeitlichen Orientierung ist die Aortenkurve mit eingezeichnet.

Die Aufteilung der 80 Patienten auf die vier Typen von Leberfunktionskurven zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5

Die Aufteilung der Patienten auf die 4 Gruppen der Leberfunktionskurven

Die Aufteilung orientiert sich primär an der Form der Funktionskurve und hat der Kurvengruppe sekundär einen APVV-Bereich zugeordnet.

	Typ der Leberfunktionskurve				
	1	2	2a	3	4
Normwerte des APVV in % arteriell	20 %	20 - 45%		45 - 80%	80 %
	Anzahl von Patienten				
Gesunde	9	25		3	
Zirrhose				8	1
Zirrhose und portale Hypert.		1	6	5	4
Z.n.Shunt-OP * bei Zirrhose und port.Hypert.			2	2	2
Karzinom				2	3

* Warren-Shunt

Anhand des Verlaufs der Leberkurve kann eine erste qualitative Zuordnung hinsichtlich des Verhältnisses des arteriellen zum portalvenösen Anteils der Leberdurchblutung getroffen werden. Dies gilt besonders bei der Gruppe der Gesunden, bei der nur 3 von 37 Patienten auf Grund des Kurventyps der Zirrhosetyp 3 falsch zugeordnet wurde. Alle Patienten mit Zirrhose wiesen einen Kurventyp 3 oder 4 auf. Bei 7 der 16 Patienten mit ausgeprägter Zirrhose und portaler Hypertension wurde Typ 2 und 2a zugeordnet, die normale Verhältnisse der Leberdurchblutung widerspiegeln. Patienten mit Lebertumoren oder Lebermetastasen finden sich beim Kurventyp 4 wieder, der aus einer fast reinen arteriellen Blutversorgung hervorgeht.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Standard- und Kreislauf-Methode nach ihrer Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose aufgelistet. Bei der Frage nach dieser Übereinstimmung wurde nach der Zugehörigkeit des APVV zu einer der durch die Kurventypen repräsentierten vier Gruppen vorgegangen.

Tabelle 6

Ergebnisse von
Standard-, kreislauforientierter und Steigungsmethode

	Standard-	Kreislauf-	Steigungs-	2 aus 3	
übereinstimmend mit der Klinik	57 (71)	48 (60)	58 (72)	62 (78)	Anzahl (%-An
nicht übereinstimmend mit der Klinik	19 (24)	13 (16)	19 (24)	14 (17)	" "
nicht auswertbar wegen	4 (5)	19 (24)	3 (4)	4 (5)	" "
Boluszeit	4	5	3	4	
kein 2.Max. li.Ventrikel		13			
sonstigem		1			
Gesamt n =	80	80	80	80	

Da die zum Kurventyp 1 gehörenden Studien bis auf einen Fall (M.Wilson) keine auffällige Klinik aufwiesen, wurden sie der Gruppe der Normalfälle zugeordnet. Studien aus der Gruppe des Kurventyps 4 wurden dann als übereinstimmend mit der klinischen Diagnose angesehen, wenn entweder eine ausgeprägte Zirrhose mit portaler Hypertension oder ein Befall der Leber mit einem Tumor oder mit Leber-Metastasen vorlagen.

Die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 6 zeigt, daß durch eine Kombination aller drei Auswertungsverfahren, unter Ausschluß des Ergebnisses, das von den jeweils anderen am weitesten abweicht (2 aus 3), die Zahl der Auswertungen mit Übereinstimmung zur Klinik auf 78 % angehoben werden kann.

Bei der kreislauforientierten Methode ist der hohe Anteil an nicht auswertbaren Studien (24 %) auffällig. Demgegenüber wurden beim Standard-Verfahren nur 5 % aller Studien nicht verwertet.

In der Tabelle 7 findet sich eine Aufstellung der 11 Patienten, deren nuklearmedizinischen Befunde des APVV nicht zu der klinischen Diagnose paßten.

Tabelle 7

Nicht mit der klinischen Diagnose übereinstimmende Ergebnisse aus allen drei Auswertungen

Anzahl Patienten	Kurventyp 1	2	2a	3	4	Klinik Gesund	Zirrhose	Zirrhose u. portale Hyp.	Shunt OP
1	1							1	
8			8					6	2
2				2		2			

Kurventyp 2a : Kontinuierlicher Anstieg der Funktionskurve wie bei Typ 2, jedoch mit wellenförmigen Verlauf.

Den Hauptanteil haben 8 Patienten, die bei einer Zirrhose mit portaler Hypertension zum Kurventyp 2a gehörten, der von seiner Form her nicht auf eine vermehrte arterielle Blutversorgung schließen läßt. Ein Patient, der ebenfalls an einer Zirrhose mit portaler Hypertension leidet, zeigte nuklearmedizinisch einen arteriellen Anteil von unter 20% (Kurventyp 1). Zwei weitere gesunde Patienten zeigten einen für die Zirrhose typischen Kurvenverlauf.

3.5 Ergebnisse der Vergleichsverfahren

3.5.1 Integration nach Fajman

Bei diesem Verfahren werden die Integrationsgrenzen anhand der Nierenkurve festgelegt. Es wurden 36 Patienten ausgewertet.

Ergebnisse:

Übereinstimmung mit der Klinik	20 Patienten	(55 %)
Keine Übereinstimmung mit der Klinik	15 Patienten	(42 %)
Nicht auswertbar (Bolusqualität)	1 Patient	(3 %)

n = 36

3.5.2 Steigungsmethode nach Boyd (modifiziert)

Als zusätzliche Kontrolle der Ergebnisse von Standard- und Kreislauf-Methode wurde diese Methode bei allen Patienten angewendet. Hierbei wird das APVV aus dem Verhältnis der Steigungen in der arteriellen und portalvenösen Phase der Leberkurve berechnet.

Ergebnisse:

Übereinstimmung mit der Klinik	58 Patienten	(72 %)
Keine Übereinstimmung mit der Klinik	19 Patienten	(24 %)
Nicht auswertbar (Bolusqualität)	3 Patienten	(3 %)

n = 80

3.6 Vergleich der Aktivität von Leber, Niere und Milz während der Einflutungsphase

Zum Zeitpunkt des Maximums der Aortenkurve wurden die Aktivitäten in der Leber-, linken Nieren- und der Milz-ROI verglichen. Hierbei wird der arterielle Durchblutungsanteil der Leber an Niere und Milz gemessen, wobei ein Leber/Niere- und ein Leber/Milz-Quotient bestimmt wird.
Insgesamt wurden 30 Patienten untersucht. Die Leber/Niere-Quotienten sind in Tabelle 8 aufgeführt, wobei die Ergebnisse in die Gruppen Gesunde, Patienten mit Zirrhose und Patienten mit Zirrhose bei portaler Hypertension aufgegliedert wurden. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem Kurventyp der Leberkurve und dem ermittelten Quotienten. Weiterhin weist der Leber/Niere-Quotient einen deutlichen Unterschied zwischen der Gruppe der Gesunden (mit einem Mittelwert von 0,39) und der Gruppe der Zirrhose-Kranken (mit einem Mittelwert von 1,19) auf. Die Höhe der jeweiligen Standardabweichungen läßt jedoch keine eindeutige Gruppentrennung zu.

Tabelle 8

Leber/Niere-Quotient zur Zeit des Aorten-Maximums

	Gesunde	Zirrhose sowie Zirrhose bei portaler Hypertension	Leber-Tumor
n	14	13	1
Mittelw.	0,39	1,2	5
SD	±0,19	±1,2	

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse bezogen auf die vier Typen der Leberfunktionskurve während der Einflutung. Auch hier wird die gute Übereinstimmung zwischen Kurventyp und Leber/Niere-Quotient deutlich, die beide den Grad der Arterialisierung der Leber wiedergeben.

Tabelle 9

Leber/Niere-Quotient zur Zeit des Aorten-Maximums

Leber-Kurventyp	1	2	3	4	[4]
n	6	11	5	5	[6]
Mittelw.	0,21	0,39	0,72	1,36	[1,96]
SD	±0,07	±0,17	±0,27	±0,33	[±1,51]

[ ] = Tumor-Patient mit aufgeführt

Dies zeigt sich auch bei einer auf den jeweiligen Kurventyp bezogenen graphischen Darstellung der Quotienten (Abb. 19).

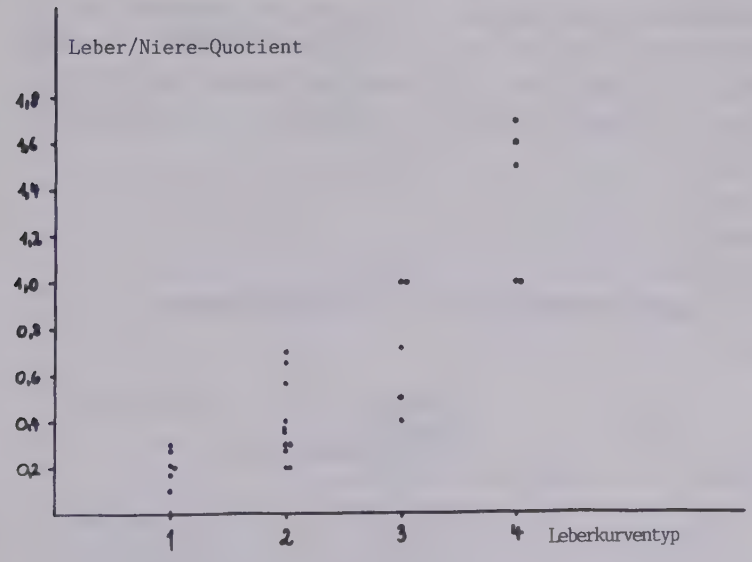


Abb. 19 Die Leber/Nieren- Quotienten auf die 4 Leberkurventypen aufgeteilt.

Die Korrelation des arteriellen Anteils des APVV und des Leber/Niere-Quotienten ist mit r = 0,91 gut. Diesen Zusammenhang zeigt Abbildung 20.

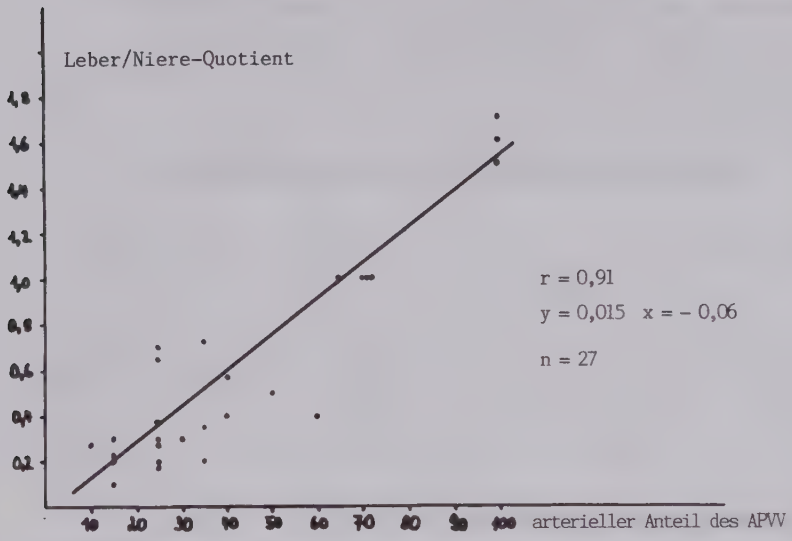


Abb. 20 Korrelation zwischen Leber/Niere-Quotient und arterieller Anteil des APVV. Ein Patient mit einem Quotienten von 5 bei einem Lebertumor wurde weggelassen.

Die Tabellen 10 und 11 zeigen analog die Ergebnisse der Berechnung des Leber/Milz-Quotienten. Es wiederholt sich die gute Korrelation von Kurventyp und Quotient. Es kann wieder ein Unterschied zwischen Gesunden und Zirrhose-Kranken ausgemacht werden, der allerdings nicht signifikant ausfällt.

Tabelle 10

Leber/Milz-Quotient zur Zeit des Aorten-Maximums .

	Gesunde	Zirrhose sowie Zirrhose bei portaler Hypertension	Leber-Tumor
n	14	13	1
Mittelw.	0,33	0,65	2
SD	±0,20	±0,39	

Tabelle 11

Leber/Milz-Quotient zur Zeit des Aorten-Maximums

Leber-Kurventyp	1	2	3	4	[4]
n	6	11	5	5	[6]
Mittelwert	0,13	0,33	0,74	1	[1,16]
SD	±0,04	±0,13	±0,25		[±0,4]

[ ] = Tumor-Patient mit aufgeführt

3.7 Funktionelle Bilder

Die für die Darstellung der Druchblutungsverhältnisse während der arteriellen und portalvenösen Phase erstellten Bilder zeigen für den jeweiligen Ort das Ausmaß der Änderung der Aktivität an. Es wurden für den Zeitraum der arteriellen und für den der portalvenösen Durchblutungsphase je ein Bild mit positiven Aktivitätsveränderung (auch Trends genannt) und eines mit negativen Trends erstellt.

Bei 38 Patienten sind Trendbilder erstellt worden. Die Auswertung der Trendbilder läßt drei Aussagen zu:

1) Anhand der Aktivitätsbelegung des Leberparenchyms, verglichen mit der der Niere in der arteriellen Phase, läßt sich eine Aussage zum arteriellen Anteil der Leberdurchblutung machen. Während beim Normalfall (Abb.21, APVV von 30/70 %) die Leber im arteriellen Trendbild nicht zur Darstellung kommt, ist sie beim Vorliegen einer Zirrhose (Abb.22, APVV von 75/25 %) gut sichtbar.

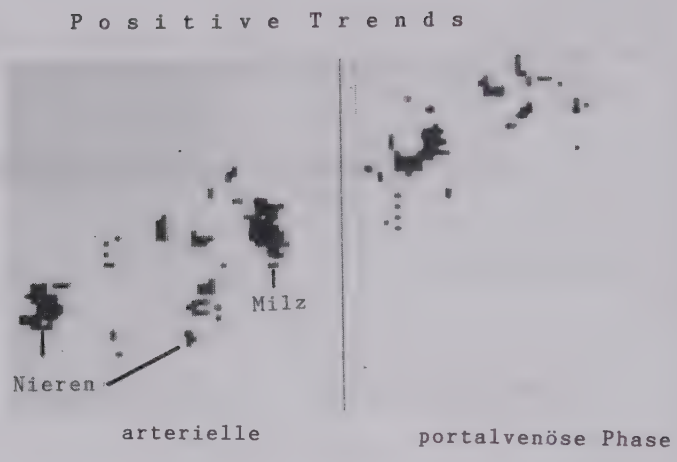


Abb. 21
Positive Trendbilder während der arteriellen und portalvenösen Phase der Leberdurchblutung. Normalfall (APVV 30/70%). Im arteriellen Bild sind Milz und rechte Niere deutlich zu sehen. Die Leber kommt nicht zur Darstellung.

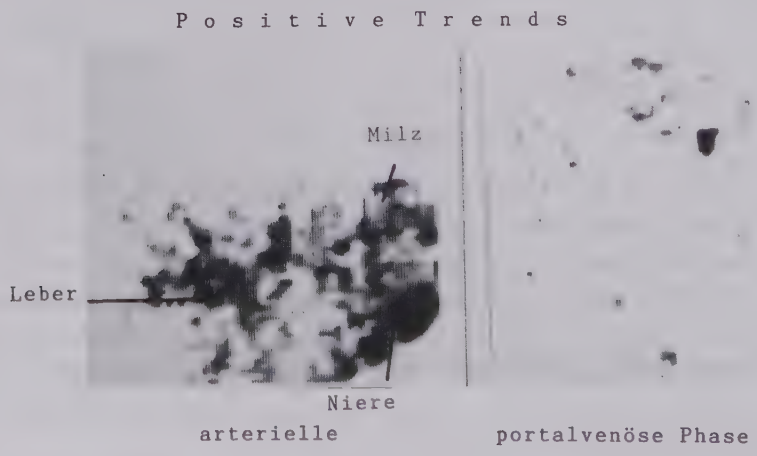


Abb. 22
Positive Trendbilder während der arteriellen und portalvenösen Phase bei einem Patienten mit Leberzirrhose (APVV 75/25%). Im arteriellen Bild stellt sich im Gegensatz zu Abb. 21 die Leber deutlich dar. Ebenfalls sind Niere und Milz zu erkennen. In der portalvenösen Phase lassen sich aufgrund der geringen Impulsraten keine Strukturen erkennen.

2) Die Darstellung der Pfortader im portalvenösen Trendbild gelingt, wegen der geringen Durchblutungsänderung in dieser Phase und der damit verbundenen geringen Zählrate, nicht. Ebenso kommt die Vena cava inferior nicht sicher zur Darstellung, so daß nicht kontrolliert werden kann, ob die Aorten-ROI auf den Bereich dieses Gefäßes zu liegen kommt.

3) Unregelmäßige Parenchymstrukturen lassen sich hinsichtlich ihrer Abhängigkeit von der Leberdurchblutung differenzieren. Die Abbildungen 23 und 24 zeigen das Summationsbild und die beiden Trendbilder einer Leber mit Lebermetastasen. Die unregelmäßige Speicherung des Parenchymes im Summationsbild läßt sich anhand der Trendbilder der arteriellen Phase der Leberdurchblutung zuordnen. Diese überwiegend arterielle Versorgung ist ein Hinweis auf das Vorliegen von Lebertumoren oder Metastasen.

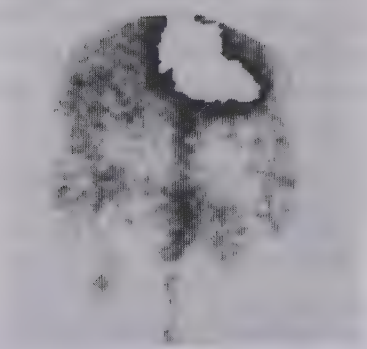
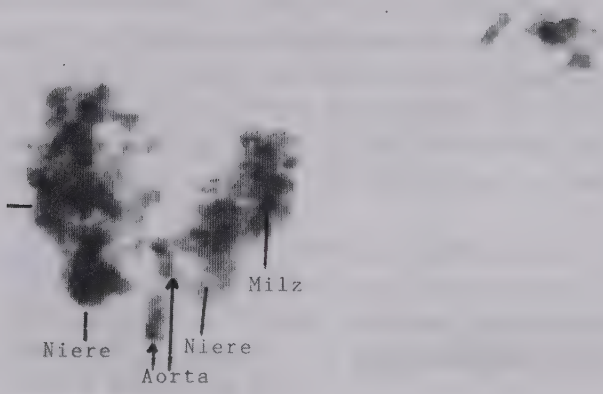


Abb. 23 Das Summationsbild der arteriellen und portalvenösen Phase einer Leber bei Metastasen-Befall. Eine fleckige Aktivitätsverteilung über der Leber ist zu sehen.

P o s i t i v e T r e n d s



arterielle Phase portalvenöse Phase

Abb. 24
Die positiven Trendbilder der arteriellen und portalvenösen Phasen des Patienten, dessen Summationsbild in Abb. 23 dargestellt ist. Auffällig ist die bessere Sichtbarkeit des unregelmäßigen Leberparenchymes.

3.8 Analyse der Milzkurve

Um das Durchblutungsverhalten der Milz zu erfassen, wurde die Milzverspätung (Zeitspanne zwischen dem ersten Maximum der Linksherzkurve und dem Maximum der Milzkurve) und die Halbwertszeit des Abfalls der Milz nach ihrem Maximum bestimmt. Letzteres erfolgte durch Anpassung einer e-Funktion.

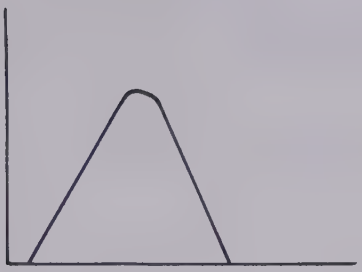
Bei der Bearbeitung der 80 Studien ließen sich die Milzkurven in drei Gruppen nach ihrem Verlauf einteilen:

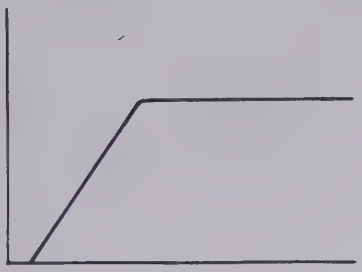
Typ 1 mit normalen Abflußverhalten,

Typ 2, bei dem sich Abfluß und Zufluß die Waage halten, so daß nach Erreichen des Maximums ein waagrechter Verlauf resultiert.

Typ 3 mit einem starken Aufstau, so daß die Kurve nach dem schnellen Erreichen der ersten arteriellen Stufe, die im Normalfall das Maximum darstellt, weiterhin langsam ansteigt.

Die drei Kurventypen und die Verteilung der Stadien auf diese Typen zeigt Abbildung 25.





Kurventyp	Gesunde	Zirrhose	Zirrhose u.port.Hypert.
1	82 %	75 %	56 %
2	18 %	25 %	25 %
3	--	--	19 %
	n = 28	n = 12	n = 16

Abb. 25 Die drei Verlaufstypen der Milzkurve und ihre Verteilung bei den Gruppen Gesunde, Zirrhose-Kranke und Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension.

Die Bestimmung der Milzverspätung wurde bei 62 Patienten durchgeführt. Tabelle 12 listet die Ergebnisse gegen die Gruppen Gesunde, Zirrhose-Patienten, Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension und Shunt-Patienten auf; Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Kurventyp der Milz.

Tabelle 12

Milzverspätung in Sekunden.

	Gesunde	Zirrhose	Zirrhose bei portaler Hypertension	Shunt-OP
n	34	10	14	4
MW	10,5	12,5	13	8,2
SD	±2,9	±6,1	±4,4	±0,9

Tabelle 13

Milzverspätung in Sekunden.

	Milzkurventyp 1	2	3
n	50	12	7
MW	10,8	14,4	16,1
SD	±3,5	±6,4	±9,4

Die Werte der Milz-Halbwertszeit (HWZ) zeigt Tabelle 14 auf die verschiedenen Krankheitsgruppen bezogen. Tabelle 15 stellt sie gegenüber den Kurventypen der Milz dar. Zu beachten ist, daß sich bei dem Kurventyp 3 (stetig steigend) keine HWZ berechnen ließ.

Tabelle 14

Milz-HWZ in Sekunden.

	Gesunde	Zirrhose	Zirrhose bei portaler Hypertension	Shunt-OP
n	29	10	15	4
MW	85	279	346	101
SD	±72	±300	±414	± 27

Tabelle 15

Milz-HWZ in Sekunden.

	Milzkurventyp		
	1	2	3
n	51	11	8
MW	81	603	-
SD	± 42	± 355	-

3.9 Der Vergleich zwischen nuklearmedizinischer Auswertung und Angio-CT bei Patienten mit Leberzirrhose

Als Kriterium für die Diagnose einer Leberzirrhose haben sich während der Arbeit folgende Werte herausgestellt:

	Nuklearmedizinisch	Angio-CT
Leberkurve:	APVV 45/55 %	Maximum > 50 sec.
	Kurventyp 3 oder 4	Amplitude < 30 HE (*) zur Zeit des Maximums
Milzkurve		Maximum > 20 sec.
		Amplitude zu T_{max} < 25 HE (*)

(*) Amplituden der Organkurven des CT in Differenz der Hounsfield Einheiten vor und nach Kontrastmittelgabe.

Die Ergebnisse des Vergleichs zeigt Tabelle 16

Tabelle 16

Vergleich der Auswertung nach nuklearmedizinischer Funktionsuntersuchung und Angio-CT hinsichtlich der Diagnose einer vorliegenden Zirrhose

Zahl der Patienten	Diagnose	Übereinstimmung Ja	Nein
16	Zirrhose	15	1

6 Patienten schieden aus (5 Patienten wegen schlechter Bolusqualität bzw. Veratmung im CT; 3 Patienten wegen schlechter Bolusqualität bzw. technischer Mängel bei der nuklearmedizinischen Auswertung)

Es kommt zu einer guten Übereinstimmung der Ergebnisse beider Verfahren hinsichtlich der Diagnosestellung einer Zirrhose. In nur einer der 16 auswertbaren Studien kamen keine gleichlautenden Ergebnisse zustande.

4. Diskussion

Bei der Überprüfung der Methode der Standardauswertung zur Bestimmung des arteriell-portalvenösen Verhältnisses der Leberdurchblutung (APVV) wurde von drei verschiedenen Gesichtspunkten ausgegangen. Zur Kontrolle der Z e i t e n für die arterielle und portalvenöse Phase der Durchblutung der Leber wurden zunächst allgemeine Kreislaufparameter wie Boluszeit, mittlere Kreislaufzeit und Rezirkulationszeiten bestimmt. Der Einfluß der Lage der Aorten-ROI auf den Zeitpunkt des Maximums der Aortenkurve, der die Phasen des Standard-Verfahrens festlegt, wurde durch Variation von Form und Lage dieser ROI untersucht. Die Analyse von Rechts- und Linksherzkurve sowie die des Verlaufs der Milzkurve im Rahmen des kreislauforientierten Verfahrens sollte die Lage der Durchblutungsphasen in Abhängigkeit vom aktuellen Zustand des Kreislaufs anzeigen. Zwei weitere Vergleichsverfahren wurden benutzt, um die Aussagen unterschiedlicher methodischer Ansätze zur Bestimmung des APVV zu testen.

Die Einflüsse der ö r t l i c h e n V e r t e i l u n g der Leberdurchblutung auf das APVV wurde anhand der Variation der Leber-ROI aufgezeigt. Mit Hilfe von funktionellen Bildern wurde versucht, das unterschiedliche Durchblutungsverhalten verschiedener Leberbereiche sichtbar zu machen.

Das Ausmaß der arteriellen Durchblutung der Leber während der Einflutungsphase wurde an Niere und Milz gemessen und als Leber/Niere- und Leber/Milz- Q u o t i e n t ausgedrückt. Die Ergebnisse des dynamischen Angio-CT erlauben eine zusätzliche Aussage zur Durchblutung bei Leberzirrhose.

Neben diesen Überlegungen und Untersuchungen zur Methodik der Berechnung des APVV müssen p h y s i o l o g i s c h e Faktoren beachtet werden, die die Leberdurchblutung beeinflussen. Das Verhältnis der arteriell-portalvenösen Leberdurchblutung ist auch bei Gesunden zeitlichen Schwankungen unterworfen. In der Literatur

finden sich unterschiedliche Aussagen über die Beeinflußbarkeit durch Stoffwechselvorgänge und körperliche Betätigung. Nach Mahlzeiten nimmt die gesamte Leberdurchblutung zu. Hinsichtlich der Frage, ob diese Zunahme mehr die arterielle oder mehr die portalvenöse Durchblutung betrifft, finden sich gegensätzliche Aussagen.

Der arterielle Anteil steigt bei erhöhter Stoffwechselleistung (Lutz 1979), bei Injektion von Aminosäuren in die Pfortader (Schothold 1970, Bauereisen 1971) und nach Glukagon- und Sekretin-Gabe (Donald 1983).

Der portalvenöse Teil steigt nach oraler Proteingabe (Brandt et al. 1955), nach Mahlzeiten (Hopkinson u. Schenk 1968, Hahnloser et al. 1974, Fleming et al. 1983) und nach Injektion von Sekretin und Gastrin (Burns u. Schenk 1969).

Diese zum Teil unterschiedlichen Befunde zeigen eine deutliche Abhängigkeit des APVV von der Nahrungsaufnahme. Ebenso sind Änderungen bei körperlicher Arbeit und beim Übergang in eine andere Körperlage sowie humorale Einflüsse beschrieben (vgl. Bradley 1962, Grabner u. Neumayr 1964, Lutz 1979). Dies zeigt sich auch bei der von Creutzig mehrfach durchgeführten Berechnung des APVV an demselben Patienten an verschiedenen Tagen, bei denen sich unterschiedliche APVV mit einer Schwankung von bis zu 20% ergaben (Creutzig et al. 1981).

Zum Ausschluß der durch die Nahrungsaufnahme bedingten Veränderungen der anteilmäßigen Leberdurchblutung soll die Untersuchung nüchtern durchgeführt werden. Um gleichmäßige Kreislaufverhältnisse zu erhalten, sollen die Patienten 15 Minuten ruhig liegen, bevor die Untersuchung begonnen wird.

Neben diesen Schwankungen des APVV gibt es weitere Einflüsse auf die Leberdurchblutung in Form von S h u n t s. Diese sind in vielen Organen vorhanden und werden zum Teil zyklisch geöffnet (Lunge), zum Teil stehen sie dauernd offen (bei Leberzirrhose in Leber und Milz).
Es sind folgende Shuntformen beschrieben:

porto-pulmonal (Pfortader-Lungenvene)
Lunge (re-li Shunt)

Leberarterie zu Lebervene
Pfortader zu Lebervene
portocaval
Milzarterie zu Milzvene.
(vgl. Popper et al. 1952, Calabresi u. Abelmann 1957, Ney 1958, Womack u. Peters 1961, Nakamura et al. 1961, Shaldon et al. 1961, Kroiss et al. 1982)

Die Angaben über das Shuntvolumen schwanken zwischen 5 und 23 % des Herzminutenvolumens (Liehr et al. 1976). Diese Shunts werden als Ursache des hyperzirkulatorischen Syndroms angesehen. Die durch die Verkürzung des Weges vom linken Ventrikel zum rechten Vorhof bedingte frühere Rezirkulation des arteriellen Bolus führt zu einer methodisch schwer faßbaren Überlappung der arteriellen und portalvenösen Durchblutungsphasen. Die Schwierigkeit, feste Zeitgrenzen für die einzelnen Durchblutungsphasen zu bestimmen, haben zur Entwicklung von Verfahren geführt, die mit der Anpassung von anderen Organkurven an die Leberkurve arbeiten (siehe Anhang). Die Bestimmung des Shunt-Volumens ist mit den in dieser Arbeit angewandten Methoden der Berechnung des APVV nicht möglich. Weiterhin ist der Einfluß dieser Shunts auf das APVV nicht bekannt.

Das in Tübingen angewandte Standard-Verfahren hängt stark von der Zuverlässigkeit der Z e i t g r e n z e n ab. Daraus ergibt sich ein zweigleisiger Test, in dem einerseits die Stabilität des zentralen Parameters des Zeitpunkts des Aorten-Maximums untersucht werden mußte und andererseits die aus diesem Maximum hergeleiteten festen Grenzen durch eine Analyse von Erscheinungszeiten auf ihre Plausibilität zu überprüfen waren.

Die längliche, 1 bis 2 Pixel breite und dem Verlauf der A o r t a folgende ROI hatte sich als optimal für das Auffinden des Zeitpunktes des ersten Maximums der Aortenkurve erwiesen. Die Nachteile der kleinen ROI liegen neben der schlechten Zähl-Statistik auch in der größeren Einwirkung von Markierungsfehlern auf die erzeugte Kurve. So traten hier Schwankungen von bis zu 5 Sekunden, verglichen mit einer maximalen Abweichung von 2 Sekunden bei den länglichen ROI, auf.

Da die Standard-Auswertung auf dem Zeitpunkt des Maximums der Aortenkurve aufbaut, muß sich dieser sicher und leicht reproduzierbar auffinden lassen. Die eindeutige Markierbarkeit ist bei den Kurven der länglichen ROI wegen des klaren Aufbaus des Maximums besser. Zwischen den Kurven der länglichen ROI im rechten und linken Bereich der Aorta ließen sich keine wesentlichen Unterschiede beim Kurvenverlauf und den Zeitpunkten der Maxima feststellen. Die Gefahr einer Einstrahlung der Vena cava inferior in die rechte ROI hat sich nicht bestätigt; dazu kommt, daß diese sich, wenn sie nachzuweisen wäre, erst nach dem ersten Durchlauf des Bolus bemerkbar machen würde, zu einer Zeit also, bei der der Verlauf der Aortenkurve für die Auswertung nicht mehr wichtig ist.

Die theoretische Annahme, die der Bestimmung des arteriellen und portalvenösen Durchblutungsanteils der Leber zugrunde liegt, ist das zeitlich getrennte Einlaufen des B o l u s aus der Arteria hepatica und aus der Pfortader in die Leber. Dabei soll nach dem Ende der arteriellen Phase,ohne Pause oder Überlappung,die portalvenöse Phase beginnen. Wraight et al. (1982) weisen auf die Unzulänglichkeit dieser Annahme hin und fordern einen optimalen Bolus, um eine Trennung der Phase so gut wie möglich zu erhalten. Verschiedene Methoden der Qualitätskontrolle des Bolus sind beschrieben:

Boyd et al. 1978

Guter Bolus, wenn innerhalb 15 % der Zeit zwischen Maximum der linksventrikulären Kurve und des Aortenmaximums die Kurve des linken Herzens 50 % ihrer maximalen Amplitude unterschreitet.

Fleming et al. 1983

Guter Bolus bei einer 50%-Zeit der Linksherzkurve von geringer als 12,5 Sekunden.

Sarper et al. 1981-a

Guter Bolus, wenn ein Abfall der Linksherzkurve vom Maximum auf 50% innerhalb von höchstens 10 Sekunden erfolgt.

Sarper et al. 1981-b

Guter Bolus bei einer Zeitspanne von höchstens 8 Sekunden für den Anstieg von 50 auf 100% des ersten Aorten-Maximums.

Bei der kreislauforientierten Auswertung zeigte sich, daß bei Boluszeiten von > 13 Sekunden die Auswertung methodisch unsicher wird. Die Boluszeit wurde hier als der Zeitraum angesehen, innerhalb dessen die Linksherzkurve 70% ihres Maximums über- und wieder unterschritten hat.

Bei schlechter Boluszeit verlangsamt sich der Durchgang der Aktivität derart, daß für die kreislauforientierte Auswertung wichtige Parameter nicht mehr bestimmt werden können. So fehlt bei Boluszeiten über 13 Sekunden in zwei Drittel der Fälle ein zweites Maximum der linksventrikulären Kurve, in einem Fall konnte kein Wiederanstieg am rechten Herzen ausgemacht werden. Die Standardmethode reagiert weniger empfindlich auf hohe Boluszeiten, da das Maximum der Aortenkurve als einziger zeitlicher Parameter erhoben werden muß. So liegt die obere Grenze der Boluszeit bei 16 Sekunden.

Mit der Bestimmung der m i t t l e r e n K r e i s l a u f z e i t e n sollte ein Eindruck über den Zustand des gesamten Kreislaufs gewonnen werden. Dies ist besonders wichtig im Hinblick auf die Länge der Integrationszeiten für die arterielle und portalvenöse Phase der Leberdurchblutung, die bei der Standard-Methode auf 4 und. 12 Sekunden festgelegt sind. In der Literatur finden sich viele Hinweise auf ein hyperzirkulatorisches (hyperdynames) Syndrom bei ausgeprägter Leberzirrhose (Kühn et al. 1975, Zöckler 1975, Liehr et al. 1976). Es entsteht einerseits durch Öffnung von AV-Anastomosen in Leber, Milz, Lunge und Haut (hier als spider naevi), welche zur Verkürzung des Weges vom linken Ventrikel zum rechten Vorhof führen,und andererseits durch eine Erhöhung des Plasmavolumens. Biersack (1980-b) fand bei Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension ein um 16% höheres Plasmavolumen als das von Gesunden. Diese Zunahme und die durch AV-Anastomosen* verkürzte Kreislaufstrecke führen zur Erhöhung des Herz-Minuten-Volumens und zu einer Verkürzung der Kreislaufzeiten.

Bei der Betrachtung der mittleren Kreislaufzeiten, die bei dieser Arbeit als Zeitspanne zwischen erstem und zweitem Maximum der Linksherzkurve ausgedrückt werden, zeigt sich, daß ausgeprägte Schwankungen mit Zeiten von 13 bis 30 Sekunden vorhanden sind. Der Mittelwert lag bei 20,7 Sekunden. Zwischen den einzelnen Gruppen (Gesunde, Zirrhose, Zirrhose mit portaler Hypertension) läßt sich kein signifikanter

* AV = Arterio-Venöse

Unterschied nachweisen (vgl. Tabelle 3). Einen Trend zu längeren Kreislaufzeiten gibt es bei der Gruppe der Zirrhose-Kranken im Gegensatz zu den Gesunden. Diese Feststellung widerspricht der Entwicklung eines hyperdynamen Syndroms bei den Zirrhose-Patienten im Kollektiv dieser Arbeit, soweit dieses mit der mittleren Kreislaufzeit beschrieben werden kann. Die mittlere Kreislaufzeit kann daher nicht als Hilfe bei der Diagnosestellung einer Leberzirrhose benutzt werden. Dem entsprechen die Befunde von Tsakiris et al., die 1963 ein hyperdynames Syndrom nur bei 25 % der Patienten mit einer ausgeprägten Leberzirrhose gefunden haben. Hegglin et al. (1962) kommen zu ähnlichen Ergebnissen, bei denen die mittleren Kreislaufzeiten bei Patienten mit Leberzirrhose an der unteren Grenze der Norm liegen. Eine Begründung für dieses noch normale Verhalten kann darin liegen, daß aus einer Erhöhung des Plasmavolumens und einem ebenfalls erhöhten Herz-Minuten-Volumen eine normale Kreislaufzeit resultieren kann.

Die Zeitspanne vom Maximum der linksventrikulären Kurve bis zum Beginn des Wiederanstiegs der Rechtsherzkurve (vgl. Abb.6) gibt die Zeitdauer wieder, die das Blut braucht, um auf dem kürzesten Weg vom linken Herzen durch ein Kapillargebiet zum rechten Herzen zu gelangen. Mit der Bestimmung dieser R e z i r k u l a t i o n s z e i t sollte versucht werden, geöffnete AV-Fisteln nachzuweisen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Rezirkulationszeiten von Gesunden und Zirrhose-Kranken im Sinne einer Verkürzung konnte nicht gefunden werden. Das Vorliegen von AV-Fisteln bei Leberzirrhose kann daher mit der Rezirkulationszeit nicht nachgewiesen werden. Als kritische Anmerkung muß gesagt werden, daß weder die Bestimmung der Kreislaufzeiten noch die der Rezirkulationszeiten sehr genau sind, da sie sich von den Zeitpunkten der jeweiligen Maxima der Funktionskurven des linken Ventrikels ableiten. So können nur mittlere Kreislauf- und Rezirkulationszeiten berechnet werden, wobei der breitere Aufbau des zweiten Maximums der linksventrikulären Kurve zu einer zusätzlichen methodischen Ungenauigkeit führt. Bei der Rezirkulationszeit kommt weiterhin die unterschiedliche Kinetik des Maximums einer Kurve (linker Ventrikel) und des Beginns eines erneuten Anstiegs (rechter Ventrikel) zum Tragen.

Die Analyse der Rechtsherz-, Linksherz- und Milzkurve wurde im Rahmen des K r e i s l a u f v e r f a h r e n s zur Festlegung der arteriellen und portalvenösen Phasen der Leberdurchblutung benutzt. Dabei legen der Beginn des Wiederanstiegs am rechten Ventrikel und der Beginn des Abfallens der Milzkurve das Ende der arteriellen Phase fest. Für das Ende der portalvenösen Phase wurde, nach Beobachtung der Kreislaufverhältnisse, der Zeitpunkt des zweiten Maximums der Kurve über dem linken Herzen herangezogen. Die D a u e r der arteriellen Phase des Kreislaufverfahrens war mit 9,40 Sekunden nur geringfügig und nicht signifikant von der des Standardverfahrens mit 9,28 Sekunden verschieden. Bei der portalvenösen Phase der Leberdurchblutung errechnete das Kreislaufverfahren eine Phasendauer von im Mittel 12,06 Sekunden gegenüber dem Festwert des Standardverfahrens von 12 Sekunden. Die L a g e der Endpunkte der Integrationsgrenzen des Kreislaufverfahrens war 4,36 Sekunden nach dem Aortenmaximum für die arterielle Phase (gegenüber 4 Sekunden beim Standardverfahren). Der Endpunkt der portalvenösen Phase wurde im Mittel 15,92 Sekunden nach dem Aortenmaximum bestimmt (16 Sekunden bei der Standardmethode). Siehe hierzu Abb. 16. Der Beginn der arteriellen Phase wurde bei beiden Verfahren gleichermaßen als Fußpunkt der Leberkurve markiert.

Die gute Übereinstimmung der Phasendauer und Phasenlage beider Verfahren ist bemerkenswert und dies um so mehr, als die durch das Kreislaufverfahren erhobenen Parameter zunächst den Schwankungen der Kreislaufzeiten unterliegen und dann noch eigene methodische Unsicherheiten aufweisen. Dies gilt in besonderem Maße für den Zeitpunkt des Endes der portalvenösen Phase, der am Maximum des zweiten Durchgangs der linksventrikulären Kurve bestimmt wird. Dieses Maximum war in 16 % aller Studien überhaupt nicht nachweisbar. Der Bolus des radioaktiven Tracers wird bei dem ersten Durchgang durch die Kapillargebiete weit auseinandergezogen, so daß die Kurve des linken Herzens im Bereich des zweiten Maximums eine deutlich geringere Steigung als beim ersten Maximum aufweist. Durch den breiten Aufbau der linksventrikulären Kurve ist nicht auszuschließen, daß noch während der portalvenösen Phase (also in der Zeit vor dem zweiten Maximum) der zweite Durchgang des arteriellen Bolus durch die Leber begonnen hat. Es käme dann zu einer Überlagerung der Aktivität in der portalvenösen Phase mit erneutem arteriellen Tracer-Einstrom. Die Korrelation von 0,70 zwischen

mittleren Kreislaufzeiten und portalvenöser Phasendauer zeigt eine Abhängigkeit des an der linksventrikulären Kurve erhobenen Parameters von der mittleren Kreislaufzeit. Dieser Zusammenhang ist bei der arteriellen Phasendauer mit r = 0,54 nicht vorhanden.

Die Schwankungen der arteriellen Phasendauer sind bei den Standard- und bei den Kreislaufverfahren ähnlich (SD von 2,68 bzw. 2,55). Da ein Zusammenhang zwischen mittlerer Kreislaufzeit und arterieller Phasendauer beim Kreislaufverfahren nicht gegeben ist, muß die Ursache in der unterschiedlichen Markierung des Fußpunktes der Leberkurve liegen. Daher ist es besonders wichtig, die Lungen- und Aortenkurve als Orientierungshilfen bei der Markierung mit darzustellen. Die Schwankung der arteriellen Phasendauer des Standardverfahrens hängt, neben der Fußpunktmarkierung, auch von der Qualität der Markierung der Aorten-ROI ab. In Abb. 16 ist die Standardabweichung der Maximumszeiten der Aorten-Kurve in Abhängigkeit von der Lage der länglichen ROI (im rechten oder im linken Bereich der Aorta) mit eingezeichnet. Damit hat das sogenannte Standardverfahren eine von der Aorten-ROI-Markierung abhängige Schwankung der arteriellen und portalvenösen Zeitgrenzen von +/- 0,8 Sekunden. Aus dem Verhältnis dieser Schwankung zu der Standardabweichung von 1,93 Sekunden des Endpunktes der arteriellen Phase beim Kreislaufverfahren läßt sich ableiten, daß auch bei den von der Rechtsherz-, Linkherz- und Milzkurve abgeleiteten Zeitwerten des Kreislaufverfahrens eine Abhängigkeit von der Lage der jeweiligen ROI besteht.

Die Ergebnisse der Kreislaufmethode bestätigen die Richtigkeit der arteriellen und portalvenösen Dauer der Integrationsphase beim Standardverfahren von jeweils 4 und 12 Sekunden. Die Lage der Phasen beider Verfahren stimmten gut überein.

Bei dem Vergleich der E r g e b n i s s e von Standard- und Kreislaufmethode zeigt sich zunächst die Anfälligkeit der Kreislaufmethode auf schlechte Markierbarkeit der Kreislaufverhältnisse, die sich in einem hohen Anteil an nicht auswertbaren Studien niederschlägt (24% gegen 5 % bei der Standard-Methode). Eine Übereinstimmung bei der Bewertung der Ergebnisse galt dann als gegeben, wenn beide Verfahren zu einem APVV kamen, das innerhalb einer der durch die vier Kurventypen gegebenen Wertebereiche des Durchblutungsverhältnisses lag (vgl. Kapitel 3.4.2). Die Zuordnung

der jeweiligen Bereiche des arteriellen Anteils des APVV zu den vier Typen der Leberkurve (vgl. Abb.17) deckt sich, was die Kurventypen 2 (Gesunde) und 3 (Zirrhose typische Durchblutung) angeht, mit den von Biersack (1980-b) angegebenen Werten. Er trennt zwischen Gesunden und Zirrhose-Kranken bei einem arteriellen Anteil des APVV von < 41 % (Gesund) und > 56 % (Zirrhose).
Arterielle Werte im Zwischenbereich sieht er als kontrollbedürftig an. Als Grenze zwischen den Gruppen Gesund und Zirrhose hat sich bei meiner Arbeit ein arterieller Anteil des APVV von 45 % herausgestellt.

In 74 % der Auswertungen kommen Kreislauf- und Standard-Verfahren zu gleichlautenden Ergebnissen (d.h. beide Werte des APVV lagen innerhalb der Grenzwerte einer der vier Kurventypen). In 8 Fällen (10 %) ermöglicht das Kreislauf-Verfahren eine methodisch einwandfreie Aussage, wogegen die Standard-Methode zu nicht bewertbaren Ergebnissen kommt. 7 mal konnte jedoch die Standard-Methode eine eindeutige Aussage treffen, bei Studien, die kreislauforientiert ausgewertet, zu falschen Ergebnissen kamen. Unterteilt man die Gruppe der übereinstimmenden Ergebnisse in eine mit einer Differenz des arteriellen Anteils des APVV von < 10 % zwischen beiden Verfahren und in eine zweite mit einer Differenz von > 10 %, so fällt eine Abhängigkeit der Übereinstimmung von Bolus- und Kreislaufzeiten auf. In der Gruppe der geringen Differenzen lagen die Boluszeiten mit 7,6 Sekunden und die mittleren Kreislaufzeiten mit 19,3 Sekunden deutlich unter den jeweiligen Zeiten der zweiten Gruppe (8,7 und 22 Sekunden). Somit wird die Qualität der kreislauforientierten Auswertung mit kürzeren Bolus- und Kreislaufzeiten besser.

Als V e r g l e i c h s v e r f a h r e n zu der Standard-Methode wurde die modifizierte Steigungsmethode nach Boyd und das Integrationsverfahren nach Fajman verwendet. Beim Steigungsverfahren werden die Steigungen der Leberfunktionskurve in der arteriellen und portalvenösen Phase der Leberdurchblutung, die vom Kreislaufverfahren angegeben wurden, berechnet. Dieses Verfahren hat die höchste Übereinstimmung mit der Klinik (72 % der Fälle), bei gleicher Anzahl fehlender Übereinstimmung verglichen mit der Standard-Methode (24%). 3 Studien waren wegen schlechter Bolusqualität nicht auswertbar. Der Vorteil der Steigungsmethode liegt in ihrer relativen Unabhängigkeit von der richtigen Lage der Integrationsgrenzen. Bei Patienten des Leberkurventyps 3,

bei denen ein Unterschied zwischen den Steigungen der arteriellen und portalvenösen Phase der Leberdurchblutung besteht, führte die Verschiebung des Endpunktes der arteriellen Phase, der normalerweise auf den Punkt der Steigungsänderung fällt, um eine Sekunde zu Änderungen des arteriellen Anteils des APVV von 10 %. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Steigungen innerhalb der Grenzen, die von der Kreislaufmethode erhoben wurden, berechnet, wobei zu den Endpunkten der beiden Phasen jeweils ein Abstand von je einer Sekunde gehalten wurde. Durch eine weitere Vergrößerung dieses Abstandes (d.h. eine Verkürzung des Bereiches der Steigungsberechnung) kann die Unempfindlichkeit der Methode gegenüber einer nicht ganz richtigen Lage der Integrationsbereiche erhöht werden. Die Darstellung der berechneten Steigungsgeraden an der Leberfunktionskurve, die routinemäßig vorgenommen wird, ist dann besonders wichtig, denn nur so kann kontrolliert werden, ob die Steigungen in den richtigen Bereichen der Leberkurve berechnet werden. Die Abbildung 26 zeigt ein solches Kontrollbild.

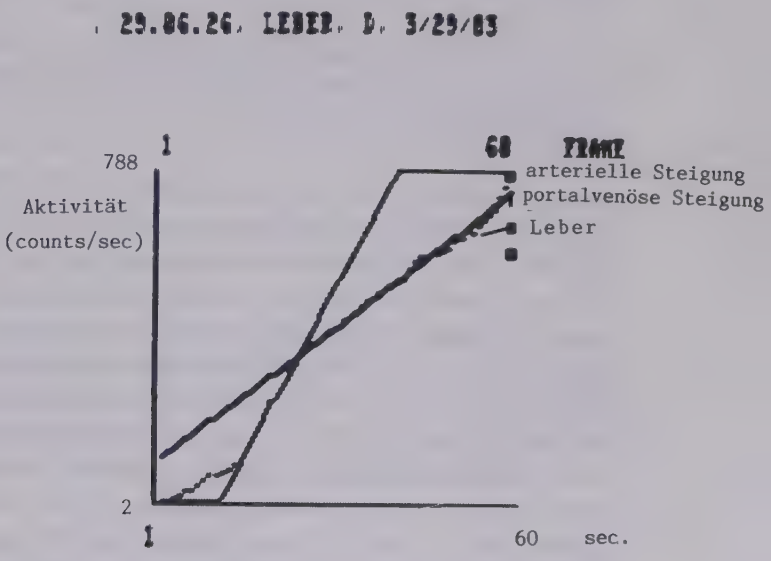


Abb. 26 Die Steigungen der arteriellen und portalvenösen Phase der Leberkurve sind zur Kontrolle als durchgezogene Gerade dargestellt. Die Leberkurve ist punktiert gezeichnet und entspricht einem Kurventyp 3.

Bei der Integrationsmethode nach Fajman wird die Phaseneinteilung durch das Maximum der linken Nierenkurve bestimmt. 7 Sekunden davor liegt der Beginn der arteriellen Phase, mit dem Maximum beginnt die portalvenöse. Beide Phasen sind 7 Sekunden lang. Die in 36 Fällen durchgeführte Auswertung nach diesem Verfahren zeigt die schlechteste Übereinstimmung mit der Klinik (in 55 %) verglichen mit den drei anderen Verfahren. Die arteriellen Anteile des APVV liegen im Vergleich zu den übrigen Verfahren dieser Arbeit fast immer zu hoch (bei den mit der Klinik übereinstimmenden Ergebnissen liegt jeder dritte Wert um mehr als 10 % über dem höchsten arteriellen Wert einer der drei übrigen Methoden). Als Ursache kommen eine zu späte Lage des Endes der arteriellen Phase und die feste Länge der Integrationsbereiche in Betracht. Das Ende der arteriellen Phase liegt im Mittel um 1,1 Sekunden hinter dem der Referenzmethode (Kreislaufverfahren). Die Fajman-Methode kommt somit wegen der schlechten Übereinstimmung mit der Klinik und den anderen drei Verfahren nicht für die Praxis in Betracht.

Trotz des Ausschlusses des am weitesten abweichenden Ergebnisses der drei Methoden zur Berechnung des APVV hatten in 14 Fällen (17 %) die Ergebnisse k e i n e n sinnvollen B e z u g z u r k l i n i s c h e n D i a g n o s e.
Drei dieser 14 Studien haben einen Kurventyp, der zur klinischen Diagnose paßt, dessen APVV jedoch dieser Einschätzung widerspricht. Bei 2 dieser Fälle ist die Kreislaufsituation grenzwertig (einmal beträgt die Bolus-zeit 13 Sekunden, beim zweiten Fall läßt sich das Ende der portalvenösen Phase nur unsicher festlegen), so daß hier methodische Schwierigkeiten zugrunde liegen. In der dritten Studie differieren alle drei Methoden in ihren Ergebnissen so weit, daß kein Befund angegeben werden konnte. Die Tabelle 7 zeigt die Verteilung der restlichen 11 Fälle. Ein Patient weist bei klinischer Diagnose einer Zirrhose mit portaler Hypertension nuklearmedizinisch eine arterielle Minderperfusion auf. Die Ursache hierfür kann in einem arteriellen Stromhindernis liegen, wie es zum Beispiel bei der Arteriosklerose der Fall ist. Zweimal wiesen Patienten den Kurventyp einer Zirrhose mit entsprechenden APVV auf, waren klinisch jedoch unauffällig. Hierbei kann es sich um eine noch nicht erkannte Zirrhose handeln (bei beiden Patienten lagen keine sonographischen oder

histologischen Befunde vor). Da der arterielle Anteil des APVV nicht sehr hoch war (maximal 55 %), sind die Erkrankungen von der nuklearmedizinischen Seite her in ihrer Auswirkung auf die Leberdurchblutung ohnehin nur mäßig ausgeprägt. Zusätzlich können Strömungshindernisse in der Vena portae (Thrombosen) und in der Leber (Budd-Chiari Syndrom, Cysten oder hämatologische Erkrankungen) vorliegen (vgl. Mikkelsen et al. 1965, Dworken 1982). Diese können ohne eine Leberzirrhose bestehen, vermindern den portalen Fluß und führen damit zu einer arteriellen Kompensation, welche sich in den Ergebnissen des APVV niederschlägt.

Zu den Überlegungen über die Richtigkeit der nuklearmedizinischen Auswertung im Vergleich zu den klinischen Befunden muß einschränkend gesagt werden, daß auch die klinische Diagnose falsch sein kann. Bei den Patienten mit Zirrhose lag in allen Fällen,neben den auf Pugh basierenden Befunden,eine positive Histologie vor. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei 2 Patienten mit entsprechender Histologie wohl eine Zirrhose vorlag, jedoch die zur Pugh-Klassifizierung herangezogenen Kriterien im Normbereich lagen. Die Diagnosen dieser Zirrhose-Kranken sind jedoch kaum in Zweifel zu ziehen; bei den "gesunden" Patienten (d.h. den nicht an der Leber erkrankten) ist keine spezielle Leberdiagnostik durchgeführt worden, so daß hier Zweifel an einem klinisch normalen Leberstatus angebracht sind.

Interessant sind die Beobachtungen bei 8 weiteren Fällen, bei denen ein wellenförmiger Anstieg der Leberkurve zu beobachten war. Alle Patienten hatten eine Zirrhose mit portaler Hypertension, bei 2 Patienten war eine Shunt-Operation durchgeführt worden. Als szintigraphischer Hinweis auf eine Leberzirrhose imponierte eine deutliche Schrumpfung des Leberparenchyms. Alle Patienten, bis auf einen, wiesen eine Splenomegalie auf. Als weiteres gemeinsames Merkmal hatten alle eine ähnliche Form der Leberkurve, die als Typ 2a bezeichnet wird (Abb. 27).

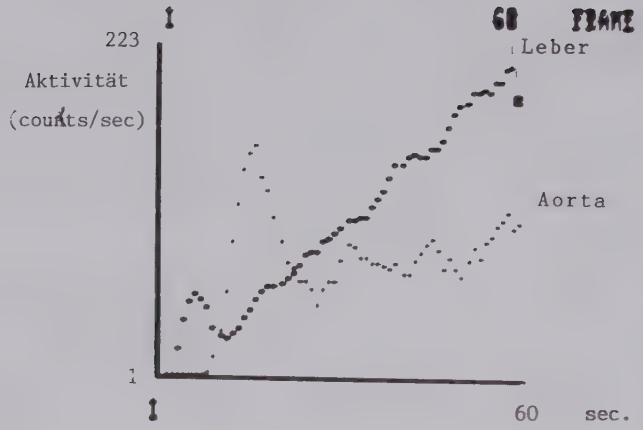


Abb. 27 Leberkurventyp 2a.

Bei diesem Typ kommt es wie beim normalen Typ 2 zu einem kontinuierlichen Anstieg der Leberkurve, so daß bei rechnerischer Bearbeitung Normalwerte des APVV resultieren. Der Verlauf der Kurve ist jedoch nicht geradlinig, sondern weist einzelne kleine Gipfel auf, deren Abstände, je nach Patient, in etwa zwischen 8 und 14 Sekunden liegen. Betrachtet man dazu die Aortenkurve, so fällt die Abhängigkeit der Wellenform der Leberkurve vom Verlauf der Aortenkurve auf. Das heißt, daß ein Teil des von der Aorta kommenden radioaktiv markierten Blutes die Leber nach einer kurzen Zeit wieder verläßt. Dies könnte ein Anzeichen von intrahepatischen Shunts sein, was gut zum Befund einer fortgeschrittenen Zirrhose bei diesen Patienten paßt (vgl. Popper et al. 1952, Zöckler 1975). 4 der 8 Patienten hatten sehr kurze Rezirkulationszeiten (Zeit vom Maximum linker Ventrikel bis zum Beginn der Rezirkulation rechter Ventrikel) von höchstens 6 Sekunden, was ebenfalls auf ein Vorliegen von Shunts hinweisen kann.

Der unregelmäßige Verlauf der Aortenkurve (vgl. Abb.27), bei dem es zu Abständen zwischen den einzelnen Peaks von 8 bis 14 Sekunden kommt, ist schwer zu erklären. Eine frühe Rezirkulation ist auszuschließen, da Kreislauf- und Rezirkulationszeiten dieser Patienten im Rahmen der Werte der übrigen Zirrhose-Kranken lagen. Die Boluszeiten bei den 8 Fällen waren normal, so daß ein "Hängenbleiben" des Bolus als Ursache ebenfalls nicht in Frage kommt. Zudem waren diese Verläufe der Aortenkurve auch bei Gesunden zu beobachten gewesen.

Neben den intrahepatischen Shunts kommen noch andere Möglichkeiten der Erklärung dieses Kurvenverlaufes und des normalen APVV bei Zirrhose mit portaler Hypertension in Betracht:

1. Es gibt noch weitere, bisher nicht erfaßte hämodynamische Änderungen bei der portalen Hypertension infolge einer Leber-Zirrhose. Creutzig et al. (1980) berichten über Schwankungen der arteriellen Durchblutung im Sekundenbereich, was die Ursache für einen wellenförmigen Verlauf der Leberkurve sein könnte.
Moreno et al.(1967) geben eine atemabhängige Schwankung des Blutflusses der Pfortader beim Menschen von bis zu 20 % an, was sich ebenfalls auf den Verlauf der Leberkurve auswirken müßte. Da die Atemfrequenz in Ruhe etwa 12/min. beträgt, können die hier festgestellten Schwankungen der Leberdurchblutung nicht von der Atmung herrühren, da sie eine schnellere und unregelmäßigere Frequenz aufweisen.

2. Ungenügende Extraktion des Tracers. Das für die Leberfunktionsszintigraphie verwendete 99m-TC-HIDA wird zu einem hohen Prozentsatz aktiv in die Gallenwege ausgeschieden. Dabei benutzt es den Bilirubin-Transportmechanismus und ist daher bei einem Ikterus oder einer Leberzellschädigung nicht anwendbar (Ryan et al. 1977). Es stellt sich die Frage, inwieweit eine Leberzellbeschädigung bei einer Zirrhose und der vermehrte arterielle Antransport des Tracers eine Auswirkung auf die Extraktionsfähigkeit der Leber haben. Bei einer Leber-Clearance von 9 Minuten für 90 % der Substanz (vgl. Wistow et al. 1977) wird sich eine verminderte Extraktion innerhalb der kurzen Zeitspanne, in der das Durchblutungsverhältnis bestimmt wird, jedoch nur geringfügig bemerkbar machen.

3. Es gibt in der Literatur Hinweise dafür, daß die Arteria hepatica die durch den Abfall der Pfortaderdurchblutung hervorgerufene Minderdurchblutung des Organs nicht voll kompensieren kann (vgl. Warren et al. 1963, Restropo u. Warren 1962). Dem entsprechen die von Bradley gemessene Abnahme der gesamten Durchblutung (Bradley et al. 1952) und die von Kurtz 1985 beschriebene Abnahme der Amplitude des Leberkontrastes im Angio-CT bei Leberzirrhose. Diese mangelnde Kompensation äußert sich ebenfalls in einem kleineren arteriellen Anteil des APVV, wie er bei 8 Patienten beobachtet wurde.

Für die p r a k t i s c h e A r b e i t können drei Punkte angegeben werden, deren Beachtung die Aussagekraft der APVV-Bestimmung verbessert:

1) Die Ergebnisse der Berechnung des APVV verbessern sich hinsichtlich ihres Bezuges zur klinischen Diagnose, wenn von den drei Methoden, Standard-, Kreislauf- und Steigungsverfahren, das Ergebnis mit der größten Abweichung weggelassen wird. Als APVV kann dann der Mittelwert der übrigen Ergebnisse gelten. Dadurch läßt sich die Zahl der Übereinstimmungen mit der Klinik von 71 % der Standard-Methode allein auf 78 % erhöhen (siehe Tabelle 4). Es bleiben dann 14 Fälle von insgesamt 80 übrig, deren Auswertungsergebnis nicht mit der klinischen Diagnose in Bezug zu setzen ist.

2) Eine zusätzliche Kontrolle ermöglicht die bei der Standardmethode verwendete Darstellung der Integrale bei der Überprüfung der richtigen Lage der Integrationsgrenzen. Hierbei werden das arterielle und das portalvenöse Integral nach der jeweiligen Untergrundsubtraktion direkt auf der x-Achse dargestellt, so daß eine "zwei-zähnige" Kurve resultiert. Die Zähne zeigen die Endpunkte beider Phasen, so daß die Lage von arterieller und portalvenöser Phase an der darüber projizierten Leberkurve überprüft werden kann.

3) Eine weitere ganz wesentliche Hilfe ist die Orientierung an den in Abb.17 dargestellten vier Kurventypen. Hier kann schon vor der Berechnung des APVV das Ergebnis grob geschätzt und daran die rechnerische Auswertung kontrolliert werden. Gleichzeitig läßt sich die

Schwierigkeit der Auswertung einschätzen. Diese ist erfahrungsgemäß besonders hoch beim Kurventyp 2a. Das während der Auswertung dargestellte Kontrollbild von Leber-, Aorten-, Milz- und Lungenkurve sowie der Kurve des rechten Herzens ermöglicht eine Abschätzung der richtigen Phasenlage.

Die örtlichen Unterschiede der Leberdurchblutung lassen sich anhand von Trendbildern sichtbar machen. Dabei ermöglicht die Aufteilung in Trendbilder der arteriellen und portalvenösen Phase der Leberdurchblutung die Zuordnung einer verstärkten Durchblutung zur arteriellen oder portalvenösen Phase der Leberdurchblutung. Dies wird zum einen genutzt, um die Stellung der Leber im Vergleich zur Niere als rein arteriell versorgtem Organ zu dokumentieren. Dabei zeigt das arterielle Trendbild eine zunehmende Angleichung von Leber- und Nierenaktivität in dem Maße, in dem die arterielle Blutversorgung der Leber bei einer Zirrhose ansteigt. Bei dem Vollbild einer Zirrhose unterscheiden sich Leber und Niere im arteriellen Trendbild nicht mehr. Analog zur arteriellen Zunahme nimmt die Aktivitätsbelegung des Leberparenchymes im portalvenösen Trendbild ab, so daß leere portalvenöse Trendbilder auf eine Zirrhose-typische Leberdurchblutung hinweisen (vgl. hierzu Abb. 21 und 22). Zum anderen geben die Trendbilder eine Antwort auf die Frage, ob Parenchymunregelmäßigkeiten durch unterschiedliche Durchblutungsverhalten zu erklären sind, indem die Phase angegeben wird, in der eine Mehr- oder Minderperfusion (erkenntlich an den jeweiligen Trends) entsprechender Areale stattgefunden hat. Hier sind sie den Summations-Bildern der arteriellen Phase trotz der schlechten Zählraten überlegen, da sie Gebiete mit einer hohen Durchblutungsänderung pro Zeiteinheit verstärkt darstellen. Anhand von stark positiven Trends in der arteriellen Phase lassen sich Lebertumoren und Metastasen nachweisen (Witek u. Spencer 1974). Als Beispiel hierzu dienen die Trendbilder eines Patienten mit einem Lebertumor (Abb. 28).

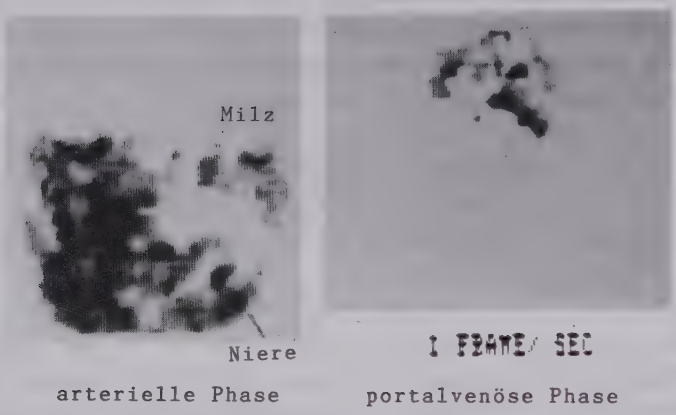


Abb. 28 Positive Trends eines Patienten mit Lebertumor. Die starken Trends in der arteriellen Phase und das "leere" Trendbild der portalvenösen Phase im Bereich der Leber zeigen eine rein arterielle Versorgung des Leberparenchyms.

Die starken arteriellen Lebertrends bei fehlender portalvenöser Durchblutung zeigen eine rein arterielle Leberdurchblutung, wie sie für Tumoren oder Metastasen typisch ist (Boyd et al. 1978). Neben der deutlichen arteriellen Mehrversorgung bestimmter Bereiche bei Tumorbefall wiesen auch etwa 10 % der an Zirrhose erkrankten Patienten eine unregelmäßige Aktivitätsbelegung des Parenchymes auf. Bei der Erklärung hierfür kann die Arbeit von DeNardo et al. (1974) helfen.
Dabei waren bei 23 Patienten mit Leberzirrhose sowohl uniforme (7 Patienten) als auch diffuse (15 Patienten) und in einem Fall fokale Areale des Parenchymes mit erhöhten arteriellen Anteilen an der Gesamtdurchblutung gefunden worden. Sherlock (1981) weist auf die starke arterielle Versorgung der Regenerate bei Leberzirrhose hin.

Die Aussagekraft von Trendbildern wird durch ihre Zähl-Statistik eingeschränkt. Diese ist bei den funktionellen Bildern der arteriellen Phase relativ gut; in der portalvenösen Phase jedoch hat sich der Bolus beim Durchgang der zur Pfortader führenden Kapillargebiete so weit verdünnt, daß nur noch geringe Zählraten erreicht werden. Daher ist für diesen Zeitraum keine Aussage zur Struktur und Stellung des Leberparenchyms im Vergleich zu anderen Organen möglich. Die ursprüngliche Hoffnung, anhand der Trendbilder die Pfortader als positiven Trend im Bereich des Leberhilus zu Beginn der portalvenösen Phase darstellen zu können, hat sich nicht erfüllt. Die Trendbilder können daher bei der Bestimmung des Zeitpunkts des Beginns der portalvenösen Phase keine Hilfestellung geben.

Die Einflüsse des unterschiedlichen Durchblutungsverhaltens von entsprechenden Parenchymarealen bei der Leberzirrhose auf die Bestimmung des APVV müssen für die Routineauswertung beim Setzen der L e b e r-R O I möglichst gering gehalten werden. Zusätzlich muß darauf geachtet werden, die Einstrahlung arteriell gut versorgter Organe zu eliminieren. Das gilt für Lunge und rechte Niere (vgl. Fleming et al. 1981). Der linke Leberlappen findet keine Verwendung, da die Einstrahlung von der Aorta her zu stark ist. Um die Leber-ROI frei von Lungen- und Niereneinstrahlung zu halten, dienen die ROI dieser Organe als Markierungsgrenzen für die Region über dem rechten Leberlappen. Bei einem versuchsweisen Überschreiten dieser Grenze in Richtung der rechten Niere kommt es zu einer Erhöhung des arteriellen Anteils der Leberdurchblutung, da die teilweise miterfaßte Niere gut durchblutet ist. Daraus leitet sich eine typische Leberkurve mit einer Steigungszunahme im arteriellen Anteil ab (Typ 3), wie sie bei der Zirrhose vorkommt. Das Erkennen der Ursache, die in der fälschlichen Einbeziehung der Niere in die Leber-ROI liegt, wird erschwert, da eine plausible Leberkurve für das berechnete APVV vorliegt.

Für die praktische Arbeit soll die Leber-ROI über dem rechten Leberlappen so gesetzt werden, daß sie möglichst viel Parenchym belegt und dabei einen guten Abstand zur Lunge, rechten Niere und der Lebermitte im Bereich der Aorta hält (siehe Abb. 10). Zeigt sich eine fleckige Anreicherung der Leber, so kann diese durch die Erstellung von Trendbildern deutlicher dargestellt und einer bestimmten Phase der Leberdurchblutung zugeordnet werden. Anhand der Trendbilder lassen sich dann spezielle ROI über die jeweiligen Areale des Leberparenchyms, die eine Minder- oder vermehrte Durchblutung aufweisen, markieren.

Das Ausmaß der arteriellen Durchblutungszunahme läßt sich durch den Vergleich der Aktivität des Leberparenchymes mit der von Niere und Milz angeben. Dieser Vergleich wird zum Zeitpunkt des Maximums der Aortenkurve durchgeführt. Das Ergebnis wird als Q u o t i e n t ausgedrückt. Die gute Übereinstimmung des Leber/Niere-Quotienten mit den vier Typen der Leberfunktionskurven bestätigt die an den Analog-Bildern der Einflutungsphase gemachten Beobachtungen. Dort fällt das zunehmend "nieren-ähnliche" Ausmaß der Aktivitätsanreicherung der Leber auf, was sich in einem Leber/Niere-Quotienten niederschlägt, der gegen 1 geht. Damit kann die qualitative Beobachtung der Einflutungsphase quantitativ beschrieben werden. Ab einem Quotienten von größer als 0,5 kann von einer Zunahme der arteriellen Blutversorgung der Leber ausgegangen werden. Bei Werten deutlich größer als 1 liegen Leber-Tumoren oder-Metastasen vor. Ein Patient mit Leber-Tumor hatte einen Leber/Niere-Quotienten von 5. Zur Diagnosestellung kann der Quotient jedoch nicht herangezogen werden, da die Standardabweichungen zwischen den Gruppen Gesunde und Zirrhose-Kranke für eine signifikante Trennung zu hoch

sind. Als Grund für die fehlende Gruppentrennung kann die Tatsache gelten, daß nicht bei jeder Leberzirrhose die arterielle Durchblutung zunimmt (vgl. Restropo u. Warren 1962, Warren et al. 1963). Dies zeigt sich auch an den 8 Patienten dieser Arbeit, die bei einer ausgeprägten Zirrhose ein normales APVV bei dem Kurventyp 2a aufwiesen.

Die Ergebnisse des Leber/Milz-Quotienten sind ähnlich, im Falle der Zuordnung zu einem Kurventyp entsprechen sich die Werte annähernd. Interessant ist der Vergleich zwischen Leber/Niere- und Leber/Milz-Quotient beim Vorliegen einer Zirrhose mit portaler Hypertension. Die Leber ist dann im Mittel etwas stärker als die Niere durchblutet (ein Quotient von 1,1), jedoch im Vergleich zur Milz deutlich schwächer (Leber/Milz-Quotient von 0,65). Daran kann gesehen werden, daß die Leber bei einer Zirrhose mit portaler Hypertension stärker arteriell durchblutet wird, jedoch auch die Milz eine Änderung ihres Durchblutungsverhältnisses im Sinne einer arteriellen Zunahme erfährt. Diese vermehrte arterielle Milzdurchblutung wurde von mehreren Autoren beschrieben (Womack u. Peters 1961, Witte et al. 1974, Sherlock 1981). Dadurch wird der Leber/Milz-Quotient bei einer Zirrhose kleiner als der Leber/Nieren-Quotient, bei dem die Nierendurchblutung durch die Krankheit nicht beeinflußt wird.

Bei dem Vergleich der Aktivitäten von Leber, Niere und Milz darf nicht vergessen werden, daß die Leber von der ventralen Sicht der Gamma-Camera her näher der Hautoberfläche gelegen ist als Niere und Milz. Damit kommt es zu einer viel geringeren Abschwächung der Leberaktivität im Vergleich zu der Aktivität von Niere und Milz, die mehr dorsal gelegen sind. Dies erklärt die Leber/Niere Quotienten von größer als 1 beim Vorliegen einer Leberzirrhose, das heißt,die im Vergleich zur Niere scheinbar stärkere arterielle Durchblutung der Leber.

Daß bei der Bestimmung des APVV anhand der Leberfunktionskurve und der Berechnung von Leber/Niere- bzw. Leber/Milz-Quotienten derselbe Sachverhalt, nämlich die arterielle Durchblutungszunahme von zwei Seiten aus betrachtet wird, zeigt sich neben der guten Korrelation von 0,91 zwischen arteriellem Anteil des APVV und dem Leber/Niere-Quotienten an den 8 "Problempatienten" des Leberkurventyps 2a besonders deutlich. Den normalen APVV-Werten stehen ebenso normale Quotienten gegenüber, so daß hier die Bestimmung der Quotienten bei der Diagnose-

stellung einer Zirrhose nicht weiterhilft.

Die Untersuchung der Leber bei Leberzirrhose mit der dynamischen Computertomographie berührt zwei wesentliche Aspekte dieser Arbeit, nämlich die zeitliche Analyse der Leberkurve (analog der APVV-Berechnung) und die Erfassung der Absolutwerte der Gesamtdurchblutung mit der Dichte des Leberparenchyms zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude der Leberkurve (entsprechend den Relativwerten der Leber/Niere-Quotienten). Jedes der beiden Auswertungsverfahren erfaßt hämodynamische Veränderungen, die bei der Leberzirrhose auftreten, von verschiedenen Seiten aus:

Die nuklearmedizinische Bestimmung des arteriellen zu portalvenösen Durchblutungsverhältnisses der Leber gibt die bei der Zirrhose eintretende Umverteilung der Durchblutung wieder. Die Zirrhose kann anhand der Werte des APVV und des entsprechenden Kurventyps zusätzlich in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Eine Aussage zur Höhe der Organdurchblutung insgesamt kann nicht getroffen werden. Die Angio-CT-Untersuchung hat den Vorteil der überlagerungsfreien Darstellung der Leber, so daß auch der linke Leberlappen beurteilt werden kann. Eine Zirrhose wird anhand der geringeren Gesamtdurchblutung der Leber erfaßt, was sich in einem späteren Maximum und einer geringeren Amplitude der Leberkurve niederschlägt. Die von Kurtz (1985) definierten Grenzwerte (T Max.$>$ 50 sec. und Amplitude $<$ 30 HF bei Vorliegen einer Zirrhose) stimmen gut mit den von Köster publizierten Werten (Köster et al. 1984) überein. Eine Einteilung in verschiedene Zirrhosegrade anhand der Parameter der Leberkurve ist nach Kurtz nicht möglich. Die Anstiegssteilheit der Leberkurve kann (analog zur nuklearmedizinischen Auswertung) wegen der geringen zeitlichen Auflösung von 5 Sekunden pro Bild nicht beurteilt werden. Köster hatte diesen steileren Verlauf als Kriterium für das Vorliegen einer Leberzirrhose postuliert, aber nicht nachweisen können.

Die gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Verfahren (vgl. Tabelle 14) zeigt, daß sich die hämodynamischen Veränderungen einer Leberzirrhose von zwei Ansätzen her fassen lassen. Die Diagnosestellung gewinnt dadurch an Sicherheit. Der Vergleich des Verlaufs der Milzkurven führt zu uneinheitlichen Ergebnissen. Die Milzkurve war von

nuklearmedizinischer Seite her nicht zur Diagnosestellung herangezogen worden, da sich bei dieser Arbeit eine schlechte Übereinstimmung zwischen Milzparametern (HWZ und Kurventyp) und klinischer Diagnose herausgestellt hatte. Bei der Angio-CT Auswertung hat die Milzkurve eine größere Bedeutung. Amplitude und Zeitpunkt des Maximums ändern sich bei einer Zirrhose in einer dem Verhalten der Leberkurve analogen Weise so weit, daß eine ausgeprägte Zirrhose an der Angleichung von Leber- und Milzkurven erkannt wird. Dies war in 8 der 14 Fälle des Vergleichs im Angio-CT vorhanden, die übrigen Milzkurven waren nicht eindeutig im Sinne einer Zirrhose verändert. Nur bei der Hälfte der Studien wies die Milz einen ähnlichen Verlauf sowohl im Angio-CT als auch in der nuklearmedizinischen Funktionsuntersuchung auf. Die Milz verhält sich beim Vorliegen einer Zirrhose nicht einheitlich, was das zeitliche Verhalten der Durchblutung (nuklearmedizinisch erfaßt) und den Absolutwert der Durchblutung (im Angio-CT) angeht.

Die Hoffnung, anhand des CT überlagerungsfrei die Vena portae zu sehen und damit den Beginn der portalvenösen Phase festlegen zu können, hat sich nicht erfüllt. In 12 der 22 Untersuchungen konnte die Vena portae ausgemacht werden, jedoch kam eine Kurvenanalyse mittels Gamma-Fit nicht in allen Fällen in Frage. Der Grund hierfür war die geringe zeitliche Auflösung und die niedrigen Tracerkonzentrationen (analog zu den portalvenösen Trendbildern!). Orientierend läßt sich jedoch sagen, daß innerhalb von einem bis zu zwei Bildern (5 - 10 sec.) nach dem Maximum der Aorta der Beginn der portalvenösen Phase liegt. Dies stimmt vom Bereich her mit den Integrationsgrenzen der nuklearmedizinsichen Verfahren überein.

Der Analyse der M i l z k u r v e kommt eine große Bedeutung bei der Diagnostik der Leberzirrhose zu, da die Milz neben den mesenterialen Gefäßen einen wesentlichen Anteil an der Pfortaderperfusion hat. Bei der ausgeprägten Leberzirrhose kommt es zu einem Stau des Pfortaderblutes, der zur Entwicklung einer Splenomegalie mit Hypersplenismus führen kann. Daraus resultiert eine Verlangsamung des Blutflusses in der Pfortader (Newman u. Cohen 1949). Als zweiter Mechanismus für das Ausbilden einer Splenomegalie wird ein erhöhter arterieller

Einstrom in die Milz aufgrund der Öffnung von intrasplenären AV-Anastomosen bei der Leberzirrhose angegeben (Womack und Peters 1961, Witte et al. 1974, Sherlock 1981). Die in dieser Arbeit verwendeten Parameter der Milzverspätung und der Halbwertszeit des Milzabfalls sowie die Einteilung in die drei nach aufsteigender Abflußbehinderung geordneten Kurventypen sollten eine veränderte Hämodynamik der Milz erfassen und beschreiben. Ein Stau im portalvenösen System hat sich mit diesen Parametern nicht sicher nachweisen lassen. Sowohl die Milzverspätung (der Zeitraum zwischen dem Maximum der linksventrikulären Kurve und dem Maximum der Milzkurve) als auch die Halbwertszeit des Milzkurvenabfalls weisen zwar höhere Werte bei dem Vorliegen einer portalen Hypertension verglichen mit Gesunden auf, doch die Standardabweichungen sind so hoch, daß keine gesicherte Aussage zu einer Stauung gemacht werden kann. Die Einteilung der Milzkurven in drei Kurventypen (vgl. Abb.25) macht deutlich, daß die Diagnose eines Staus im portalvenösen System auch anhand des Verlaufs der Milzkurve nicht möglich ist. So wurde bei etwa 20 % der Gesunden ein Typ 2 (fehlender Abfall) und bei über 50 % der Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension ein Kurventyp 1 (normaler Abfluß) gefunden. Die Erfassung einer portalen Hypertension an der Milzkurve allein wird durch die bei der Zirrhose bestehenden Umgehungskreisläufe erschwert (Kühn et al. 1975). Sind diese vorhanden, so erhöht sich der Blutfluß durch die Milz, was durch die Öffnung von Milz-AV Anastomosen weiter verstärkt wird. Daraus resultiert dann insgesamt ein normales Verhalten der Milzdurchblutung. Die Vorstellung, daß bei einer portalen Hypertension ein verspätetes Maximum der Milzkurve und ein verzögerter Abfluß vorhanden sei, hat sich daher nicht bestätigt.

Interessant ist das Verhalten der Milzkurve bei Patienten nach Shunt-OP; sie wiesen mit 8,3 Sekunden die kürzesten Werte der Milzverspätung gegenüber einem Wert von 13 Sekunden bei Zirrhose und portaler Hypertension und zum Kurventyp I (kein Stau) passende Halbwertszeiten auf. Dies deutet auf eine schnellere Milzpassage hin als es beim Gesunden der Fall ist, was sich durch den operativ geschaffenen Shunt erklären läßt. Damit kann man sich die Normalisierung der Hämodynamik nach Shunt-OP's gut beschreiben, was jedoch bei der geringen Gruppenanzahl von 4 Patienten mit Vorbehalt gesagt werden muß. Ein früheres Auftreten des Maximums der Milzkurve (hier mit dem Parameter Milzver-

spätung erfaßt), als Zeichen des Rückgangs des Staus im portalen System, hatte Biersack (1980-b) ebenfalls beschrieben. Ein weiterer Shunt-Patient hatte eine nicht berechenbare HWZ bei einem Kurventyp 3, was als Hinweis auf eine fehlende hämodynamische Wirksamkeit des Shunts gelten kann; dies wurde auch klinisch bestätigt.

Der szintigraphisch ermittelte Befund einer Splenomegalie trägt nach den Erfahrungen aus dieser Arbeit nicht zur Diagnose der portalen Hypertonie bei. Bei den Patienten mit einer vergrößerten Milz kamen alle drei Typen der Milzkurve ohne eine besondere Häufung vor. Dies stimmt mit den von Witte et al. (1974) gemachten Beobachtungen überein, daß die Größe der Milz nur von dem Ausmaß des arteriellen Zustromes zur Milz, nicht jedoch von der Höhe des Druckes in der Pfortader abhängt.

Zur Beziehung zwischen der Milzkurve und Milzvenenthrombose kann aus dem vorliegenden Krankengut keine Stellung bezogen werden, da kein Fall einer solchen Thrombose eingeschlossen war. Eine Aussage bezüglich der Pfortaderthrombose ist hingegegen möglich. Sie ist negativ in dem Sinne, daß ein schlechter Milzkurvenabfluß keinen Schluß auf eine Pfortaderthrombose zuläßt: einerseits kann ein Verschluß mit einem sehr guten Milzabfluß einhergehen, andererseits kann im Falle einer portalen Hypertension mit einer offenen Pfortader ein Akkumulationstyp (3) der Milzkurve vorliegen. Letzten Endes kommt es auf das Ausmaß des Kollateralabflußes an: ist er bei Pfortaderverschluß gut, fällt die Milzkurve gut ab, ist er bei portaler Hypertension und offener Pfortader schlecht, so weist dies auf verschlossene Kollateralen hin.

5. Zusammenfassung

Das von Biersack et al. (1977) für 99m-Technetium-Pertechnetat entwickelte Verfahren zur Bestimmung des arteriell-portalvenösen Durchblutungsverhältnisses (APVV) der Leber war in Tübingen seit 1981 auf das aktiv sezernierte Technetium-Hepatobida übertragen worden. Dabei werden nach Bolusinjektion von 200 Mega-Becquerel 99m-Tc-HIDA das Durchblutungsverhältnis, die Leberfunktion und die Gallenkinetik analysiert.
Mit einem Rechnersystem werden Regions of Interest (ROI) über Lunge, Herz, Aorta, Leber, Milz und Nieren markiert und die jeweiligen Funktionskurven während der ersten 60 Sekunden der Untersuchung berechnet. Mit festen, an den Zeitpunkt des Maximums der Aortenkurve angekoppelten Zeitintervallen, werden die arterielle und portalvenöse Phase der Leberdurchblutung bestimmt. Das APVV ist dann das Verhältnis der Integrale der Leberkurve in diesen beiden Phasen (sogenanntes Standardverfahren).

An 80 Patienten, die zwischen 1982 und 1984 an der Leber untersucht worden waren, wurde die Gültigkeit der festen Phasen überprüft. Mit einem Kreislaufverfahren wurden die Phasen der arteriellen und portalvenösen Leberdurchblutung mit Hilfe der Kurven von Milz, rechtem und linkem Herzen bestimmt. Dabei ergaben sich sehr gute Übereinstimmungen, sowohl für die Länge der Phasen als auch für die Lage relativ zum Maximum der Aortenkurve. Die Mittelwerte für die Phasenlänge waren (Standardwerte in Klammern) (9,28) 9,4 Sekunden für die arterielle und (12,0) 12,06 Sekunden für die portalvenöse Durchblutungsphase. Die Endpunkte der Phasen lagen im Mittel (4,0) 4,36 Sekunden (arteriell) und (16,0) 15,92 Sekunden (portalvenös) hinter dem Zeitpunkt des Aortenmaximums. Als Kriterien für eine sichere und reproduzierbare Auswertung wurden folgende Kriterien erarbeitet: Eine Boluszeit von kleiner als 16 Sekunden; eine Markierung der Aorten-ROI als schmales Band im Bereich distal des Truncus coeliacus und eine möglichst große Leber-ROI über dem rechten Lappen mit gutem Abstand zu Lunge und rechter Niere. Der Mittelwert der mittleren Kreislaufzeiten wurde mit 20,7 Sekunden berechnet. Eine Verkürzung der Kreislaufzeit bei Patienten mit Leberzirrhose im Sinne eines

hyperzirkulatorischen Syndroms ließ sich nicht nachweisen.

Als drittes Verfahren wurde nach Boyd et al. (1978) die Steigung der Leberkurve in den beiden Durchblutungsphasen zur Berechnung des APVV herangezogen. Mit den drei Verfahren konnte eine Übereinstimmung von APVV und klinischer Diagnose in 78% der Fälle erreicht werden. Bei 8 Patienten mit klinisch gesicherter Leberzirrhose wurden jedoch normale Durchblutungsverhältnisse bestimmt. Die Leberkurve aller dieser Patienten zeigte einen auffälligen "wellenförmigen" Verlauf, für den keine Ursache gefunden werden konnte. Es ließen sich vier unterschiedliche Typen des Kurvenverlaufes finden. Eindeutige Zuordnungen zu einem Kurventyp ergaben sich für die Gruppen Gesunde, Zirrhose-Kranke und Patienten mit Tumorbefall der Leber, nicht jedoch bei dem Vorliegen einer portalen Hypertension.

Mit der Berechnung von Leber/Niere- und Leber/Milz-Quotienten wurden weitere Parameter für den arteriellen Anteil der Leberdurchblutung gefunden, die gut mit den jeweiligen APVV und klinischen Befunden korrelierten. Mit Trendbildern wurde das Ausmaß der arteriellen Leberdurchblutung sichtbar gemacht, und Parenchymunregelmäßigkeiten wurden einer der beiden Durchblutungsphasen zugeordnet. Bei der Analyse der Milzkurve fanden sich drei charakteristische Verlaufsformen. Ein Zusammenhang zwischen Milzkurventyp und klinischer Diagnose konnte nicht nachgewiesen werden. Bei den Vergleichen von Ergebnissen des Angio-CT und der APVV-Berechnung zeigten sich Übereinstimmungen hinsichtlich der Diagnose einer Leber-Zirrhose.

Anhang

Übersicht der verschiedenen nuklearmedizinischen Methoden zur Bestimmung des arteriellen zu portalvenösen Durchblutungsverhältnisses der Leber

Flächenverfahren

Autor	Substanz	Methode
Biersack et al. (1977) Ueda (1974)	99mTc Tpt	Markierung der Phasen anhand des Verlaufs der Leberkurve: Ende arteriell=Wendepunkt, Ende portalvenös = Plateau. Berechnung des APVV durch Integration.
Schümichen et al. (1980)	99mTc Alb	Phasenfestlegung anhand der Biersack-Methode, Deconvolution der Leberkurve mit anschließender Integration der beiden Phasen der Leberkurve.
Creutzig et al. (1980)	99mTc Mik	Anstatt der Orginalkurve wird für den portalvenösen Teil eine durch Gamma-Fit entstandene Kurve verwendet. Berechnung des APVV durch Flächenintegration.
Fleming et al. (1983)	99mTc Koll	Ende arteriell aus drei Werten bestimmt: - Abfall der Linksherzkurve auf 50% - Maximum der Milz - Maximum der linken Niere Ende portalvenös: - Minimum der Milzkurve - Minimum der linken Nierenkurve nach zweifacher Differenzierung. Dann Integration der Kurvenanteile.

Autor	Substanz	Methode
Kreislauf-orientiertes Verfahren	99mTc HIDA	Ende arteriell = Zeitpunkt der Rezirkulation am rechten Ventrikel und Beginn des Abfallens der Milzkurve, wobei der Rezirkulationsparameter doppelt gewichtet wird. Ende portalvenös = 2. Maximum linkes Herz Berechnung des APVV durch das Integrations-verfahren.
Fajman (1980)	?	Ende arteriell = Maximum der linken Niere, Ende portalvenös = Maximum + 7 Sekunden. Beide Phasen sind 7 Sekunden lang. Integrationsverfahren.
Sarper et al. (1981-b)	99mTc Mik	Wie Fajman, jedoch mit 4 Sekunden Phasendauer
Standard-Verfahren	99mTc HIDA	Ende arteriell = Maximum Aorta + 4 Sekunden Ende portalvenös = Ende arteriell + 4 Sek. Integrationsverfahren.
		Amplitudenverfahren
Fleming et al. (1981)	99mTc Koll	APVV = Quotient der Leberkurve 1,5 Sekunden nach Maximum des linken Herzens (arterieller Anteil) und bei 6 Sekunden danach (portaler Anteil).
Ueda (1962)	198 AuKoll	Phasenbegrenzung wie bei Biersack, APVV ist der Quotient der Amplituden der Leberkurve am jeweiligen Phasenende

Steigungsverfahren

Autor	Substanz	Methode
Boyd et al. (1978)	99mTc Koll	Arterielle Phase endet mit dem Maximum der Nierenkurve. APVV = Quotient der Steigungen der Leberkurve vor und nach dem Nierenmaximum.
Boyd (modifiziert)	99mTc HIDA	Berechnung der Steigungen innerhalb der durch die Kreislaufmethode festgelegten Grenzen unter Einhaltung eines Abstands von jeweils 1 Sekunde zu diesen Grenzen. Umrechnung des Quotienten auf ein Verhältnis arteriell/portalvenös in %.

Anpassungsverfahren

Wraight et al. (1982)	99mTc Koll	Anpassung der Milzkurve an die Leberkurve während der Einflutungsphase. Die Milzkurve ist damit der arterielle Anteil der Leberdurchblutung. APVV = Quotient der Amplitude der Milzkurve (arteriell) zu der Amplitude der Leberkurve (arteriell + portalvenös) 5 Minuten nach Beginn der Einflutung.
Fergusson et al. (9181)	99mTc Zinn-Koll	Anpassung der Milzkurve wie bei Wraight. Portalvenöse Kurve wird durch Subtraktion der Milzkurve von der Leberkurve berechnet. APVV = Quotient angepaßte Milzkurve zu portalvenöse Kurve.

Autor	Substanz	Methode
Magrini 1982	99mTc-Alb-Koll	2 Minuten nach Beginn der Einflutung wird eine Darmkurve unter Aussparung der Leber) in ihrer Amplitude an die der linksventrikulären Kurve angepaßt. Das Integral der Linksherz-Kurve während der Einflutungsphase ergibt den arteriellen Anteil des APVV, das entsprechende Integral der angepaßten Darmkurve die gesamte (arteriell + portalvenös) Leberdurchblutung an.

Erläuterungen:

99mTc Tpt	Technetium Pertechnetat
198 AuKoll	Gold-Kolloid
Koll	Kolloid
Mik	Mikrosphären
Alb	Albumin
HIDA	Hepatobida
?	Die Methode nach Fajman wurde einer Arbeit von Creutzig (1981) entnommen. Die Orginal-Veröffentlichung ist nicht in dem angegebenen Kongressband enthalten. Daher ist das verwendete Isotop nicht bekannt.

Literaturverzeichnis

Bauereisen, E. (1971)
Abdominalorgane, 267-292
in: E. Bauereisen (Hrsg.): Physiologie des Kreislaufs, Band 1
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Biersack, H.J., Thelen,M., Schulz, D., Knopp, R., Dahlem, R., Schmidt, R., Winkler, C. (1977)
Die sequentielle Hepatospleno-Szintigraphie zur quantitativen Beurteilung der Leberdurchblutung
Fortschr. Röntgenstr. 126, 47-52

Biersack, H.J., Janson, R., Malotki, D., Thelen, M., Schulz, D., Winkler, C. (1979)
Leberperfusions-Szintigraphie nach experimenteller Ligatur von A. hepatica bzw. V. portae beim Hund
NucCompact 10, Giebler, Darmstadt, 76-79

Biersack, H.J. (1980 a)
Sequenzszintigraphische Untersuchung der hepatoportalen Durchblutung, 668-674
in: Schmidt, H.A.E., Wolf, F., Mahlstedt, J. (Hrsg.): Nuklearmedizin, 18. Internationale Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin-Europa, Nürnberg, Sept. 1980
Schattauer, Stuttgart, New York

Biersack, H.J. (1980 b)
Die qualitative Leberperfusions-Szintigraphie - Tierexperimente und klinische Untersuchung bei normaler und pathologischer Leberdurchblutung
Langenbecks Arch.Chir. 23, 381-395

Biersack, H.J. (1981)
Die Bedeutung der nuklearmedizinischen Bestimmung der Leberperfusion für die Indikation der mesenteriocavalen Shunt-Operation
Der Nuklearmediziner 4, 265-270

Boyd, R.O., Stadalnik, R.C., Barnett, C.A., Hines, H.H. (1978)
Quantitative hepatic scintiangiography
Clin.Nucl.Med. 3, 478-484

Bradley, S.E., Ingelfinger, F.J., Bradley, G.P., Curry, J.J. (1945)
The estimation of hepatic blood flow in man
J.Clin.Invest. 24, 890-897

Bradley, S.E., Ingelfinger, F.J., Bradley, G.P. (1952)
Hepatic circulation in cirrhosis of the liver
Circulation 5, 419-429

Bradley, S.E. (1962)
The hepatic circulation, 1387-1438
in: Hamilton, W.F., Dow, P. (Hrsg.): Handbook of physiology, Section 2: Circulation
American Physiological Society, Washington D.C.

Bradley, E. L. (1974)
Measurement of hepatic blood flow in man
Surgery 75, 783-789

Brandt, J.L., Castleman, L., Ruskin, H.D., Greenwald, J., Kelly, J.J. (1955)
The effect of oral protein and glucose feeding on splanchnic blood flow and oxygen utilisation in normal and cirrhotic subjects
J.Clin.Invest. 34, 1017-1025

Burns, G.P., Schenk, W.G. (1969)
Effect of digestion and exercise on intestinal blood flow and cardiac output
Arch.Surg. 98, 790-794

Calabresi, P., Abelmann, W.H. (1957)
Porto-caval and porto-pulmonary anastomoses in Laennec's cirrhosis and in heart failure
J.Clin.Invest. 36, 1257-1265

Conn, H.O. (1982)
Cirrhosis 847-865
in: Schiff, L. (Hrsg.): Diseases of the liver
5th edition, Lippincott Comp., Philadelphia

Creutzig, H., Brölsch, C., Neuhaus, P., Pichlmayr, R., Hundeshagen, H. (1980)
Leberdurchblutung nach Transplantation, 107-111
in: Höfer, R., Bergmann, H. (Hrsg.): Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
14. Band, 1.Teil, Egermann, Nürnberg

Creutzig, H., Schober, O., Brölsch, C., Hundeshagen, H. (1981)
Der arterielle Anteil an der Lebergesamtperfusion
Nuclearmedizin 10, 25-29

Doerr, W. (1970)
Lebercirrhose, 264-275
in Dorr, W.: Spezielle pathologische Anatomie II
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Donald, D.E. (1983)
Splanchnic circulation, 219-240
in: Shepherd, J.T., Abboud, F.M. (Hrsg.): Handbook of physiology section 2: The cardiovascular system
American Physiological Society, Bethesda, Ma.

Dworken, H.J. (1982)
Diseases associated with portal hypertension, 399-405
in: Dworken, H.J.: Gastroenterology: pathophysiology and clinical applications
Butterworth Inc., Woburn, Ma.

Fajman, W.A. (1980)
Hepatic radionuclide angiography in the investigation of cirrhosis
Zitiert nach Creutzig (1981); dort keine korrekte Literaturstelle

Felix, R., Bücheler, E., Vanselow, K., Schulz, D., Bayerl, W., Schneider, W. (1972)
Cinedensitometrie des Portalkreislaufs
ROFO 117, 570-586

Ferguson, W.R., Laird, J.D., Cranley, K. (1981)
Early dynamic studies as an adjunct to liver scintigraphy in the investigation of diffuse liver disease
J.Nucl.Med. 22, 88

Fleming, J.S., Humphries, N.L., Karran, S.J., Goddard, B.A., Ackery, D.M. (1981)
In vivo assessment of hepatic-arterial und portal-venous components of liver perfusion: concise communication
J.Nucl.Med 22, 18-21

Fleming, J.S., Ackery, D.M., Walmsley, B.H., Karran, J.S. (1983)
Scintigraphic estimation of arterial and portal blood supplies to the liver
J.Nucl.Med. 24, 1108-1113

Gerok, W. (1984)
Leberzirrhose, 115-133
in: Demling, L., Domscke, S. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie
2. Aufl., Thieme, Stuttgart

Grabner, G., Neumayr, A. (1964)
Probleme über Wechselbeziehungen zwischen Leberdurchblutung und Stoffwechsel
Z.Inn.Med. 45, 523-539

Hahnloser, P., Tibblin, S., Kock, N.G. (1974)
Experimentelle Untersuchung über die Wechselbeziehung zwischen Blutstrom der A.hepatica und V.portae
Helv.Chir.Acta 41, 29-34

Harvey, E., Loberg, M., Ryan, J., Sikorski, S., Faith, W., Cooper, M. (1979)
Hepatic clearance mechanism of Tc-99m-hide and its effect on quantitation of hepatobiliary function: concise communication
J.Nucl.Med. 20, 310-313

Hegglin, R., Rutishauser, W. (1962)
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode
Thieme, Stuttgart

Hopkinson, B.R., Schenk, W.G. (1968)
The electromagnetic measurement of liver blood flow and cardiac output in conscious dogs during feeding and exercise
Surgery 63, 970-975

Johnston, A.S. (1978)
Velocity imaging: application to multigated cardiac studies and liver and brain flow studies
J.Nucl.Med 19, 739-740

Köster, O., Fischer, P., Lindecken, K.D., Lackner, K. (1984)
Computertomographische Befunde bei portaler Hypertension infolge Leberzirrhose, Teil 3
RöFo 140, 308-313

Kroiss, A., Peschl, L., Erben, W.D., Benko, H., Schüller, J. Stellamor, K., Neumayr, A. (1982)
Measurement of hepatic blood flow with 133-Xenon, 2252-2254
in: Raymond, C. (Ed.): Nuclear medicine and biology
Pergamon, Paris, Oxford, New York, Toronto, Sidney, Frankfurt

Kühn, H.A., Liehr, H., Grün, M. (1975)
Pathophysiologie der portalen Hypertension, 13-24
in: Zöckler, C.E., Gheorghiu, T., (Hrsg.): Die portale Hypertension
Witzstock, Baden-Baden, Köln

Kurtz, B. (1985)
Dynamische CT-Untersuchungen von fokalen und diffusen Leberveränderungen
Habilitationsschrift, Tübingen

Lackner, K., Janson, R., Franken, T., Harder, T., Thurn, P. (1983)
Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)
Dtsch.Med.Wochenschr. 108, 320-355

Liehr, H., Grün, M., Thiel, H. (1976)
Systemische Zirkulation bei portaler Hypertension
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82, 159-169

Lutz, J. (1979)
Durchblutung, Sauerstoffverbrauch und Gefäßreaktion der Leber
2.2 - 2.11
in Kühn, H.A., Wernze, H. (Hrsg.): Klinische Hepatologie
Thieme, Stuttgart

Magrini, A., Izzo, G., Di Luzio, S., Favella, A., Guerrisi, M.,
Rossi, Z., Picardi, R. (1982)
Assessment of hepatic-arterial and portalvenous components of liver
perfusion, clinical application, 2248-2251
in: Raymond, C. (Ed.) : Nuclear medicine and biology
Pergamon, Paris, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Frankfurt

Mikkelsen, W.P., Edmondson, H.A., Peters, R.L., Redeker, A.G.
Reynolds, T.B. (1965)
Extra- und intrahepatic portal hypertension without cirrhosis
(hepatoportal sclerosis)
Ann.Surg. 162, 602-618

Moreno, A.H., Burchell, A.R., Rousselot, L.M-, Panke, W.F., Slafsky, S.F., Burke J.H. (1967)
Portal blood flow in cirrhosis of the liver
J.Clin.Invest. 46, 436-444

Nakamura, T., Nakamura, H., Katuhiko, T. Wataname, M., Sato, T., Suzuki, T., Kaneko, T. (1961)
An approach to measurement of blood flow in intrahepatic shunts in cirrhosis of the liver
J.Lab.Clin.Med. 58, 455-467

DeNardo, G.L., Stadalnik, R.C. DeNardo, S.J., Raventos, A. (1974)
Hepatic scintiangiographic patterns
Radiology 111, 135-141

Neumayr, A., Peschl, L. (1979)
Messung der Leberdurchblutung, 4.112-4.119
in: Kühn, H.A., Wernze, H. (Hrsg.): Klinische Hepatologie
Thieme, Stuttgart

Neumayr, A. (1980)
Klinische Probleme der Leberdurchblutung, 638-648
in: Schmidt, H.A.E., Wolf, F., Mahlstedt, J. (Hrsg.): Nuklearmedizin, 18. internationale Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin-Europa-Nürnberg
Schattauer, Stuttgart, New York

Newman, H.F., Cohen, I.B. (1949)
Estimation of portal circulation time in man
J.Lab.Clin.Med. 34, 674-676

Ney, H.R. (1958)
Röntgenologischer Nachweis portovenöser und intervenöser Nebenschlüsse der Leber
Acta radiologica, Stockholm, 49, 227-231

Noelpp, U.B., Schaal, N., Rösler, H. (1977)
Trendszintigraphie
Nuklearmedizin 16,232

Piroth, H.D., Schmidt, H.D., Georgi, M., Brünner, H., Günther, R., Leeder, H. (1979)
Bestimmung der Leberhämodynamik im Rahmen der Splenoportographie bei portaler Hypertension
RöFo 130, 311-315

Popper, H., Elias, H., Petty, D.E. (1952)
Vascular pattern of the cirrhotic liver
Amer.J.Clin.Path. 22, 717-728

Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Pawson, J.L., et al. (1973)
Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices
Br.J.Surg. 60, 646-649

Rappaport, A.M. (1980)
Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiological regulation, 1-64
in: Javitt, N.B. (Hrsg.): International review of physiology, Vol. 21, Liver and bile tract physiology 1
University Park Press, Baltimore

Restropo, J.E., Warren, W.D. (1962)
Total liver blood flow after portocaval shunts, hepatic artery ligation and 70 per cent hepatectomy
Ann.Surg. 156, 719-726

Ryan, J., Cooper, M., Loberg, M., Harvey, E., Sikorski, S. (1977)
Technetium-99m-labeled n-(2,6-dimethylphenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic acid (Tc-99m HIDA): a new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging studies
J.Nucl.Med. 18, 995-1002

Sarper, R., Fajman, W.A., Tarcan, Y.A., Nixon, D.W. (1981-a)
Enhanced detection of metastatic liver disease by computerized flow scintigrams, concise communication
J.Nucl.Med. 22, 318-321

Sarper, R., Fajman, W.A., Rypins, E.B., Henderson, J.M., Tarcan, Y.A., Galambos, J.T., Warren, W.D. (1981-b)
A noninvasive method for measuring portal venous/total hepatic blood flow by hepatosplenic radionuclide angiography
Radiology 141, 179-184

Schothold, J. (1970)
Das Verhalten der Durchblutung der Leber bei Steigerung des Sauerstoffverbrauches der Leber
Pflügers Arch. 318, 202-216

Schümichen, C., Gaede, J., Herz, R., Halbfass, H., Schmitt, E., Herrmann, R. (1980)
Bestimmung der arteriellen und portalen Durchblutungsanteile der Leber; Vergleich verschiedener Methoden, 675-679
in: Schmidt, H.A.E., Wolf, F., Mahlstedt, J. (Hrsg.): Nuklearmedizin, 18. internationale Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin-Europa-Nürnberg
Schattauer, Stuttgart, New York

Shaldon, S., Caesar, J., Chiandussi, L., Williams, H.S., Sheville, E., Sherlock, S. (1961)
The demonstration of porto-pulmonary anastomoses in portal cirrhosis with the use of radioactive Krypton (Kr 85)
New Engl.J.Med. 265, 410-414

Sherlock, S. (1981)
The portal venous system and portal hypertension, 134-176
in: Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system, 6th ed.
Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Carlton

Tsakiris, A., Bühlmann, A. (1963)
Hämodynamische Befunde bei Leberzirrhose
Schweiz.Med.Wschr. 93, 325-329

Ueda, H. (1962)
Circulation of hepatic artery and portal vein, 58-62
in: Martini, G. (Hrsg.): Aktuelle Probleme der Hepatologie
Thieme, Stuttgart

Ueda, H. (1974)
Hepatic circulation studies with radionuclides
J.Nucl.Méd. 15, 540

Warren, W.D., Retropo, J.F., Respess, J.C., Müller, W.H. (1963)
The importance of hemodynamic studies in the management of portal hypertension
Ann.Surg. 158, 387-400

Warren, W.D., Zeppa, R., Fomon, J.J. (1967)
Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt
Ann.Surg. 166, 437-455

Warren, W.D., Fomon, J.J., Viamonte, M., Matinez, L.O., Kalser, M. (1968)
Spontaneous reversal of portal venous blood flow in cirrhosis
Surg.Gynec.Obst. 126, 315-323

Wistow, B.W., Subramaniam, G., Van Heertum, R.L., Henderson, R.W., Gagne, G.M., Hall, R.C., McAfee, J.G. (1977)
An evaluation of 99m-Tc-labeled hepatobiliary agents
J.Nucl.Med. 18, 455-461

Witek, J.T., Spencer, R.P. (1974)
Clinical correlation of hepatic flow studies
J.Nucl.Med. 16, 71-72

Witte, C.L., Witte, M.H., Renert, W., Corrigan, J.J. (1974)
Splenic circulation dynamics in congestive splenomegaly
Gastroenterology 67, 498-505

Wolf, F. (1979)
Gastroenterologie, Untersuchung der Leber, 293-309
in: Emrich, D. (Hrsg.): Nuklearmedizin, Funktionsdiagnostik und Therapie
2.Aufl., Thieme, Stuttgart

Womack, N.A., Peters, R.M. (9161)
The significance of splenomegaly in cirrhosis of the liver
Ann.Surg. 153, 1006-1019

Wraight, E.P., Barber, R.W., Ritson, A. (1982)
Relative hepatic arterial und portal flow in liver scintigraphy
Nuclear Medicine Communications,Chapman and Hall, London,
3, 273-279

Zöckler, C.E. (1975)
Hämodynamik der portalen Hypertension, 25-50
in: Zöckler, C.E., Gheorghiu, T. (Hrsg.): Die portale Hypertension
Witzstock, Baden-Baden, Köln

L e b e n s l a u f

Ingo Carl

Am 17.7.1954 wurde ich in Gomadingen, Landkreis Münsingen, geboren. Beide Eltern sind praktische Ärzte. Von 1961 an besuchte ich für vier Jahre die Salmendinger Grundschule. Von 1965 bis 1973 war ich Schüler des Humanistischen Uhland-Gymnasiums in Tübingen. Nach dem Abitur arbeitete ich für neun Monate als Pflegehelfer auf der Dialysestation der Medizinischen Poliklinik Tübingen. 1975 begann ich ebenfalls in Tübingen die zweijährige Ausbildung zum Röntgen-MTA. Von 1976 bis zum Beginn des Medizinstudiums 1979 war ich in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Strahlen-Institutes Tübingen als MTA tätig. Vom Sommersemester 1979 bis Sommersemester 1985 habe ich in Tübingen Human-Medizin studiert. Am 10.4.1985 legte ich in Tübingen den schriftlichen Teil und am 22.4.1985 im Krankenhaus Bad Cannstadt (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen) den mündlichen Teil des 3. Staatsexamens ab. Seit dem 1.6.1986 Assistent an der herzchirurgischen Klinik im Zentralklinikum Augsburg.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45